



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**MORTALIDADE, MORBILIDADE E CUSTO ECONÓMICO DE
INFEÇÕES HOSPITALARES RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS NA
EUROPA**

Trabalho submetido por
Sara Alexandra Malveiro de Almeida Fernandes
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Doutora Patrícia Cavaco Silva

Novembro de 2013

Dedicatória

Dedico esta dissertação à minha Mãe, Maria Adelina, que sempre acreditou que a Educação era a ferramenta mais útil para a construção de um futuro melhor.

*“Antibiotic therapy, if indiscriminately used, may
turn out to be a medicinal flood that temporarily
cleans and heals, but ultimately destroys life itself.”*

Felix Marti-Ibanez, 1955

Agradecimentos

A realização desta tese é o culminar de um percurso em que trabalho e dedicação são as palavras que encontro e que melhor descrevem estes últimos cinco anos.

Em primeiro lugar quero agradecer à Professora Doutora Patrícia Cavaco Silva, pela oportunidade e apoio no desenvolvimento desta monografia e por todo o conhecimento transmitido ao longo de todo o meu percurso pelo ISCSEM.

À minha Mãe, que sempre me apoiou, ajudou e acima de tudo acreditou que um dia me ia tornar Farmacêutica. Este dia chegou! À minha irmã, Solange Fernandes que fez um caminho sempre ao meu lado e do qual eu tenho o maior orgulho!

À minha restante família, um obrigada por todo o apoio e suporte ao longo deste percurso.

Ao Duarte Carvalho, pelo apoio constante e por acreditar sempre que era capaz de tudo. Por tornar as coisas difíceis em fácieis e pela compreensão por todos os momentos de ausência em prol do estudo e do trabalho.

À Sara Pinto, Ana Hipólito e Catarina Gonçalves, que me acompanharam desde o início da minha vida académica e sempre me apoiaram a seguir o meu sonho, obrigada pela vossa amizade.

A todos os que me acompanharam direta ou indiretamente durante o meu percurso académico: Ana Castelão, Bruna Simões, Inês Canelas, Joana Afonso, João Aguiar, Mariana Antunes, Melvin Gracias, Sofia Silva, Raquel Canhões, Zahra Kará, e a tantos outros. Sem vocês este percurso não tinha tanto valor.

Ao João Aguiar um agradecimento especial pela Amizade, paciência e disponibilidade.

À minha querida DAPEF: apesar de ter sido apenas um ano de trabalho, fizeram-me crescer de uma maneira que nunca pensei ser possível. Hoje sei que sou uma melhor pessoa e futura Farmacêutica.

Obrigada!

Resumo

Infeções hospitalares e resistência aos antibióticos são dois conceitos, que atualmente, são indissociáveis.

A resistência aos antibióticos é um problema emergente em todo o mundo, colocando em causa o tratamento de diversas infeções adquiridas no hospital. Cada vez mais, as infeções nosocomiais são provocadas por estirpes multirresistentes, ou seja, resistentes a mais do que três classes terapêuticas. Nos hospitais Europeus, mais de 80 000 doentes adquirem infeções nosocomiais por dia, o que significa que entre 2011 e 2012 mais de 3 milhões de pessoas tiveram uma infeção nosocomial.

Existe uma relação estreita entre o uso de antibióticos e o aparecimento de resistências. A percentagem de uso de antibióticos por número de camas ocupadas nos hospitais Europeus ultrapassa os 30% e estima-se que cerca de 50% dos antibióticos usados sejam utilizados desnecessários ou incorretamente.

As resistências bacterianas têm um impacto significativo nas taxas de mortalidade e morbilidade e no aumento de gasto de recursos económicos, estimando-se que haja cerca de 1,5 biliões de euros de encargos económicos, por ano.

Diversos programas de vigilância têm sido desenvolvidos e têm revelado ser essenciais no controlo da progressão da resistência aos antibióticos, sendo já considerado um dos mais graves problemas de saúde pública do século.

Segundo o *European Centre for Disease Prevention and Control*, Portugal é o país com maior prevalência de infeções hospitalares e com as taxas mais elevadas de resistência registadas na Europa. A Direção Geral de Saúde considera como prioritário o “Programa de Prevenção e Controlo de Infeção e Resistência aos Antimicrobianos” e no primeiro, publicado recentemente, várias recomendações que visam o controlo da progressão das infeções e a diminuição do consumo antibiótico.

Palavras-chave: Mortalidade, Morbilidade, Bactérias multirresistentes, Custo de infeções hospitalares na Europa

Abstract

Nowadays hospital infections and antibiotics resistance are two inseparable concepts.

Antibiotic resistance is an emergent worldwide problem, challenging the treatment of various hospital acquired infections. Moreover, nosocomial infections are caused by multiresistant strains of bacteria - resistant to at least three therapeutic classes. In European hospitals, more than 80 000 patients acquire nosocomial infections per day, which means that between 2011 and 2012 more than three million people had a nosocomial infection.

There is a close relation between the use of antibiotics and the emergence of resistance. The prevalence of antibiotics used by number of occupied beds in European hospitals exceeds 30% and approximately 50% of these are being used incorrectly or unnecessarily.

Antibiotic resistance has an enormous impact on the mortality and morbidity rates as well as in increased spending economic resources, estimating that around 1,5 billion euros are spent every year.

Surveillance programs have been developed revealing to be essential in the control of antibiotic resistance, which is already considered to be one of the most serious public health problems of the century.

According to the *European Centre for Disease Prevention and Control*, Portugal is the country with the highest prevalence of hospital infections and one of the highest rates of resistance in Europe. Portugal's national health agency (DGS) considers the "Program of Prevention and Control of Infection and Antimicrobial Resistance" a priority and in its first report, published recently, leaves several recommendations which aim to control the progression of infection and the decrease of antibiotic consumption.

Key-words: Mortality, Morbidity, Multiresistant bacteria, Cost of hospitalar infections in Europe

Índice	
Índice de Figuras	15
Índice de Tabelas	17
CAPÍTULO 1 - Introdução	21
CAPÍTULO 2 - Objetivos do Estudo	25
CAPÍTULO 3 - Metodologia	27
CAPÍTULO 4 - Infecções hospitalares e resistências aos antibióticos	29
1. Definição de Infecção hospitalar	29
2. Vigilância das resistências aos antibióticos e infecções hospitalares	30
2.1. Europa	30
2.2. Portugal	32
3. Prevalência das infecções hospitalares	34
3.1. Europa	34
3.2. Portugal	37
4. Infecções hospitalares mais comuns	40
4.1. Infecções associadas a procedimentos invasivos	40
4.1.1. Infecções do local cirúrgico	40
4.2. Infecções associadas ao uso de dispositivos invasivos	42
4.2.1. Infecções do cateter venoso	42
4.2.2. Infecções do Trato Urinário	43
4.2.3. Pneumonia associada ao ventilador	44
4.3. Bacteriémias	45
4.4. Infecções provocadas por bactérias multirresistentes	46
4.4.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	46
4.4.2. <i>Enterococcus</i>	47
4.4.3. <i>Clostridium difficile</i>	48
4.4.4. Bactérias de Gram-negativo não fermentativas	49

4.4.5. Bactérias pan-resistentes	50
5. Avaliação do género, idade e departamento hospitalar na infeção por bactérias resistentes aos antibióticos	51
CAPÍTULO 5 - Problemática atual das resistências aos antibióticos ao nível hospitalar	55
1. Análise da prevalência de resistências por bactéria	58
1.1. HA – MRSA	58
1.2. <i>Enterobacteriaceae</i>	61
1.2.1. <i>Escherichia coli</i>	62
1.2.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	64
1.3. <i>Enterococcus</i>	66
1.3.1. <i>Enterococcus faecium</i>	66
1.3.2. <i>Enterococcus faecalis</i>	67
1.4. Bactérias de Gram-negativo não fermentativas	68
1.4.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	68
1.4.2. <i>Acinetobacter baumannii</i>	70
CAPÍTULO 6 - Análise do consumo de antibióticos em ambiente hospitalar	71
1. Análise geral do consumo de antibióticos na Europa	71
2. Análise geral do consumo de antibióticos em Portugal	73
3. Análise por classes terapêuticas	74
4. Prescrição antibiótica: A causa do aparecimento de resistências?	75
CAPÍTULO 7 - Análise fármaco-económica dos custos associados ao tratamento de algumas infeções por bactérias resistentes aos antibióticos	79
1. Análise geral	79
2. Análise dos custos associados a bactérias multirresistentes	80
2.1. MRSA	80
2.2. <i>Clostridium difficile</i>	81
2.3. <i>Acinetobacter baumannii</i>	82

2.4. Análise de custo-efetividade de novos antibióticos	82
CAPÍTULO 8 - Políticas de controlo de infeções hospitalares e das resistências bacterianas	85
CAPÍTULO 9 - Conclusão	89
BIBLIOGRAFIA	91
ANEXOS	
ANEXO 1 – Dados relativos ao consumo sistémico de antibióticos em ambiente hospitalar	
ANEXO 2 – Distribuição dos isolados reportados ao EARS-net por género, idade, departamento hospitalar e percentagem de resistências nos diferentes grupos durante o período de 2010-2011 nos hospitais Portugueses	
ANEXO 3 – Consumo de antibióticos de uso sistémico desde 1997 a 2010 em países da EU e da AEE expressos por DDD/1000 habitantes/dia	
ANEXO 4 - Análise do consumo de antibióticos em ambiente hospitalar por classes terapêuticas expressos por DDD/1000 habitantes/dia	

Índice de Figuras

Figura 1 - Prevalência observada e a prevalência prevista de infecções adquiridas no hospital com intervalo de confiança de 95%	35
Figura 2 - Prevalência do uso de antimicrobianos na Europa	56
Figura 3 - Evolução da taxa de resistência do <i>S. aureus</i> resistente à meticilina desde 2001 a 2011	59
Figura 4 - Percentagem de isolados MRSA em isolados de infecções adquiridas em hospitais europeus.	60
Figura 5 - Percentagem de isolados de <i>E. coli</i> não suscetíveis a C3G em infecções adquiridas nos hospitais europeus	62
Figura 6 - Percentagem de isolados de <i>E. coli</i> não suscetíveis a carbapenemes em infecções adquiridas em hospitais europeus.....	63
Figura 7 - Percentagem de isolados de <i>K. pneumoniae</i> não suscetíveis às C3G em infecções adquiridas em hospitais europeus.....	64
Figura 8 - Percentagem de isolados de <i>E. faecium</i> não suscetíveis à vancomicina em infecções adquiridas em hospitais europeus.....	66
Figura 9 - Percentagem de isolados de <i>E. faecalis</i> não suscetíveis à vancomicina em infecções adquiridas em hospitais europeus.....	67
Figura 10 - Percentagem de isolados de <i>P. aeruginosa</i> não suscetíveis aos carbapenemes em infecções adquiridas em hospitais europeus	68

Figura 11 - Percentagem de isolados de <i>A. baumannii</i> não suscetíveis aos carbapenemes em infeções adquiridas em hospitais Europeus	70
Figura 12 - Indicações de utilização de antimicrobianos nos hospitais Europeus entre 2011-2012	72
Figura 13 - Indicação para o uso de antibiótico e as respetivas percentagens e número de doentes	73
Figura 14 - Consumo hospitalar por classes de antibióticos na Europa	75

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Prevalência das IH por serviço/especialidade dos hospitais Portugueses no ano 2012	54
Gráfico 2 – Início de IH por tempo de internamento prévio nos hospitais Portugueses em 2012	54
Gráfico 3 - Taxa de infeção hospitalar e uso de antibiótico por tempo de internamento nos hospitais Portugueses	74

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Prevalência das IH por tipo de infecção e frequência relativa ao nível Europeu.	36
Tabela 2 - Prevalência das IH por tipo de infecção em Portugal	38
Tabela 3 - Percentagem de bactérias isoladas de doentes com IH em Portugal	39
Tabela 4 - Prevalência de isolados resistentes a determinados antibióticos na Europa entre 2011-2012.....	57
Tabela 5 - Número e percentagem de isolados de <i>E. coli</i> com resistências a aminopenicilinas, C3G, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, carbapenemes e RC nos hospitais Portugueses em 2011, incluindo intervalos de confiança de 95%	63
Tabela 6 - Evolução da taxa de <i>K. pneumoniae</i> resistente a C3G	65
Tabela 7 - Número e percentagem de isolados de <i>K. pneumoniae</i> com resistências a C3G, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, carbapenemes e RC, nos hospitais Portugueses em 2011, incluindo intervalos de confiança de 95%	65
Tabela 8 - Número e percentagem de isolados de <i>P. aeruginosa</i> com resistências a C3G, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, carbapenemes e RC, nos hospitais Portugueses em 2011, incluindo intervalos de confiança de 95%	69
Tabela 10 - Percentagem de processos de controlo de infecção em 218 hospitais Espanhóis.....	86

Lista de Abreviaturas¹

AEE - Área Económica Europeia

ARPAC - *Antimicrobial Resistance Prevention and Control*

CA – MRSA – *Staphylococcus Aureus* resistentes à Meticilina adquirido na comunidade

C3G - Cefalosporinas de 3ª geração

DAP - Daptomicina

DDD – Dose Diária Definida

DGS – Direção Geral de Saúde

EARs-net – European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

EARSS - European Antimicrobial Resistance Surveillance System

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

ESAC – net - European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network

ESBL - *Extended Spectrum β -Lactamases*

HA – MRSA - *Staphylococcus Aureus* resistentes à Meticilina adquirido no hospital

HELICS - *Hospitals in Europe Link for Infection Control Through Surveillance*

HSM – Hospital de Santa Maria

IACS – Infecção Associada aos Cuidados de Saúde

IN – Infecções Nosocomiais

ITU – Infecção do Trato Urinário

IV - Intravenoso

MRSA - *Staphylococcus Aureus* Resistentes à Meticilina

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAV – Pneumonia Associada ao Ventilador

¹ Apresentam-se siglas com nomenclatura anglo-saxónica devido ao seu fácil reconhecimento e uso científico comum.

PNCI - Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Infecção Associada aos Cuidados de Saúde

PNPRA - Programa Nacional de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos

RC -Resistências Combinadas

RIUM - Instituto Nacional Holandês para a Saúde Pública e Ambiente

TESSy - *European Surveillance System*

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

UE – União Europeia

CAPÍTULO 1 - Introdução

O uso errado e inapropriado de diversos medicamentos constitui um grave problema de saúde pública em todas as partes do mundo. Estima-se que menos de 40% dos doentes em hospitais públicos e apenas 30% dos doentes em hospitais privados são tratados segundo as *guidelines* implementadas, tendo a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhecido a difícil implementação do uso racional dos medicamentos nos diversos Sistemas de Saúde Mundiais. O uso irracional de diversos medicamentos aumenta os custos associados ao tratamento de diversas patologias (Holloway & van Dijk, 2011). Um exemplo do mau uso dos medicamentos é a situação atual do consumo de antibióticos e das resistências que se têm desenvolvido por parte das bactérias.

As resistências aos antibióticos têm vindo a adquirir proporções dramáticas nas últimas décadas. A descoberta da penicilina, por *Alexander Fleming*, em 1928, constituiu um avanço gigantesco na Medicina, e em 1940, iniciou-se o uso clínico desta primeira geração de antibióticos. Novas classes terapêuticas, como a estreptomicina (por Selman Waksman em 1944), o cloranfenicol e a neomicina (em 1953) se seguiram (Willey, 2008).

Várias gerações beneficiaram do aparecimento e do uso dos antibióticos. Contudo, o aparecimento de resistências por parte das bactérias e a diminuição da disponibilidade de novos agentes terapêuticos tem originado sérios problemas no combate às infeções, havendo, atualmente, multirresistências em várias espécies bacterianas (White, 2011).

É considerado um dos mais graves problemas de saúde pública (European Centre for Disease Prevention and Control, 2012a). As infeções adquiridas em meio hospitalar por bactérias resistentes a antibióticos estão relacionadas com o excesso e mau uso que se fez deste grupo de fármacos ao longo dos anos (Goff, 2011) e constitui um desafio médico atual e um encargo financeiro enorme para a maioria dos países (Wilke, 2010). Estas infeções têm influência na morbilidade, mortalidade e no aumento do período de internamento, principalmente em doentes com outras comorbilidades e com idades mais elevadas (Caini, Hajdu, Kurcz, & Borocz, 2013).

A OMS e a Comissão Europeia reconheceram a gravidade do problema e a urgência da implementação de novas políticas para o controlo do aumento das resistências (World

Health Organization, 2012) e como tal foram fundados o *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS) e o *European Surveillance of antimicrobial Consumption* (ESAC) (Grigoryan, 2007).

O espectro de resistências apresenta uma variação acentuada dos países do norte para os países do sul da Europa. O Relatório do EARSS, de 2012, apresenta os resultados reportados no ano anterior pelos vinte e sete países da União Europeia (UE) e dois países da Área Económica Europeia (AEE), a Noruega e a Islândia. Este relatório conclui que tem existido um aumento por toda a Europa de resistências em bactérias de Gram-negativo, como a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, e a estabilização (e em alguns países mesmo uma diminuição) das resistências em bactérias de Gram-positivo (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*) (European Centre for Disease Prevention and Control, 2012a).

Portugal é considerado pelo ECDC um dos países europeus com taxas de resistências bacterianas aos antibióticos mais elevadas (Direção Geral de Saúde - Departamento da Qualidade na Saúde, 2009). Contudo, existem projetos de controlo de infeção desde 1988 e tem existido um esforço contínuo por parte do Ministério da Saúde de implementar novas estratégias que visem conhecer a verdadeira dimensão da situação e a enfrentar este grave problema (Direção Geral de Saúde, 2013a).

As resistências aos antibióticos não podem ser evitadas devido à aptidão genética que as bactérias têm para adquirir resistências aos diversos antibióticos, e que lhes confere um enorme avanço em relação ao desenvolvimento de novas moléculas, que não se prevê existir nos próximos anos (Gould, 2009).

A ideia de que os antibióticos são um grupo de fármacos capazes de curar tudo, levou ao seu uso indevido por anos e anos, começando com a prescrição errada de antibióticos pelo médico (sendo a sua administração desnecessária ou a escolha da molécula, posologia ou dose incorretas) até a sua dispensa sem receita médica nas farmácias. Este último ponto atinge proporções dramáticas, pois estima-se que mais de 60% do consumo total de antibióticos são adquiridos sem prescrição e sem aconselhamento médico (Holloway & van Dijk, 2011).

A importância que se dá a cada doença depende das diversas análises realizadas sobre a mortalidade, morbidade e o impacto económico (de Kraker, Davey, & Grundmann, 2011). Sendo os hospitais, reservatórios de diversa flora bacteriana, com uma variedade enorme de resistências aos diversos antibióticos, o farmacêutico tem um papel fundamental no controlo e combate da progressão das resistências e na proteção dos doentes à exposição a bactérias, intervindo diretamente na prescrição e na monitorização dos antibióticos ao nível hospitalar e na recolha de informação farmacoepidemiológica. Este tipo de informação é essencial, na medida em que, segundo Rueff *et al.* “permite antecipar potenciais problemas, por exemplo associado à transferência de doentes infetados ou contaminados com estirpes multirresistentes; monitorizar a incidência e a prevalência de infeções nosocomiais; melhorar a prática do controlo de infeções adaptando modelos práticos já implementados em outros países e que tenham obtido sucesso” (Ruef, s.d.).

CAPÍTULO 2 - Objetivos do Estudo

Este estudo tem como principais objetivos fazer uma pesquisa sobre a situação atual da Europa ao nível das resistências aos antibióticos e das infeções adquiridas nos diversos hospitais, analisando a mortalidade, morbilidade e custos associados e a sua consequência nos Sistemas de Saúde dos diferentes países.

CAPÍTULO 3 - Metodologia

Para o desenvolvimento desta monografia foram analisados vários documentos e relatórios do *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC). Foi realizada em simultâneo diversas pesquisas no *PUBMED*, de modo a complementar a informação dos relatórios mencionados. Relativamente à pesquisa de documentos Portugueses, esta foi realizada nas plataformas informáticas disponíveis, como a plataforma da Direção Geral de Saúde. A partir desta foi possível aceder a diversos relatórios e normas, tais como a Norma número 004/2013 da Direção Geral de Saúde sobre “Vigilância Epidemiológica das Resistências aos Antimicrobianos”, ao “Inquérito 2012 sobre a Prevalência de Infecção adquirida no Hospital e o Uso de Antimicrobianos nos Hospitais Portugueses”, ao “Programa Nacional de Controlo de Infecção” e ao “Programa Nacional de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos”, e por último ao relatório apresentado em Outubro de 2013 denominado de “Portugal – Controlo da Infecção e Resistências aos Antimicrobianos em números 2013”.

CAPÍTULO 4 - Infecções hospitalares e resistências aos antibióticos

1. Definição de Infecção hospitalar

Infecção hospitalar (IH) é definida como uma infecção adquirida no decorrer ou em consequência da hospitalização, que se manifesta após as primeiras 48 horas desde o início do internamento. A causa da hospitalização pode ser devido a qualquer problema de saúde, a complicações resultantes de doenças crônicas ou devido a uma infecção primária adquirida na comunidade, diferente daquela que se desenvolve, após as 48 horas iniciais de hospitalização (WHO, 2002). Resultam, na sua maioria, da utilização de dispositivos médicos (como cateteres ou tubos endotraqueais) ou de cirurgias e procedimentos invasivos (Harrison *et al.*, 2002). A IH está inserida num grupo de infecção denominado de Infecção Associada aos Cuidados de Saúde (IACS). A IACS engloba as infecções adquiridas em unidades de saúde primárias, centros de saúde, ou em outras instituições semelhantes.

As infecções hospitalares são a maior causa de mortalidade e morbidade nos hospitais, estando associadas a sistemas de saúde deficientes ou à ineficácia de políticas de saúde pública (Head *et al.*, 2013). Citando Burgmann *et al.* “O conceito de mortalidade é uma medida de avaliação direta do impacto das infecções nosocomiais” (Burgmann *et al.*, 2010).

Vários são os fatores que contribuem para o aumento da prevalência de infecções hospitalares, como a imunodeficiência, as técnicas invasivas de diagnóstico e de terapêuticas utilizadas, o próprio ambiente hospitalar, as práticas de assistência aos doentes e os cuidados de higiene por parte dos profissionais de saúde e mesmo de familiares (World Health Organization, 2002). Outros fatores, como a crescente globalização, levam a um aumento da circulação populacional, originando uma transferência de informação genómica bacteriana entre diferentes populações, devido ao contacto com pessoas infetadas ou portadores assintomáticos colonizados anteriormente por bactérias com determinadas resistências (Head *et al.*, 2013; Ruef, s.d.).

2. Vigilância das resistências aos antibióticos e infeções hospitalares

2.1. Europa

Desde 1998, diversos laboratórios e hospitais europeus tem vindo a recolher dados sobre as resistências aos antibióticos em mais de um milhão de isolados de bactérias (European Centre for Disease Prevention and Control, 2012b).

As resistências aos antibióticos estão listadas no anexo I da *Decisão da Comissão de 22 de Dezembro de 1999 sobre as doenças transmissíveis*. Esta decisão da Comissão Europeia obrigava a criação de uma rede vigilância epidemiológica e de controlo das doenças transmissíveis (*“Commission decision of 22 December 1999 on the communicable diseases to be progressively covered by the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council,”* 2000).

No ano de 2004, o Parlamento Europeu, segundo o regulamento nº. 851/2004, fundou um novo centro de vigilância: o *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC).

Vigilância define-se, segundo *Alexander Langmuir* (1964), como “recolha sistemática, consolidação, análise e disseminação” de informação (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, 2008).

A vigilância das resistências aos antibióticos é essencial como fonte de informação e de identificação de lacunas na execução de estratégias ou no controlo das infeções e das resistências nosocomiais, sendo o ponto de partida para a posterior implementação de medidas de controlo e de prevenção eficazes (European Centre for Disease Prevention and Control, 2010).

Esta vigilância é, atualmente, realizada pelo *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-net) e os dados disponíveis resultam da colaboração de diversas entidades representativas de cada país da EU e AEE, que contribuem anualmente para este sistema de vigilância europeu (European Centre for Disease Prevention and Control, 2010). Os principais objetivos são a recolha de dados sobre as

resistências antibióticas, a análise da prevalência de resistências antimicrobianas na Europa, a implementação de novos programas de vigilância e o apoio aos sistemas nacionais nos seus programas de vigilância (European Centre for Disease Prevention and Control, 2012a).

O EARS-net é a continuação do EARSS, que desde janeiro de 2010 foi transferido do Instituto Nacional Holandês para a Saúde Pública e Ambiente (RIVM) para o ECDC e passou a ter esta nova designação. Desde esta data a vigilância na UE/AEE é realizada pelo ECDC, tendo sido todos os dados recolhidos desde 1999 transferidos para o *European Surveillance System* (TESSy). (European Centre for Disease Prevention and Control, 2012a) “O TESSy é um sistema orientado para a recolha de dados, validação, análise e divulgação de dados em que os vinte e oito países da UE e três países da Área Económica Europeia participam com a divulgação dos dados recolhidos em cada país” (European Centre for Disease Prevention and Control, s.d.)

A vigilância do consumo de antibióticos na Europa é realizada segundo decisão do Parlamento Europeu n.º 2119/98/EC que institui uma rede de vigilância epidemiológica e de controlo das doenças transmissíveis na comunidade. Para esta vigilância, foi fundada em 2001, o projeto *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC) que decorreu até 2007, sob a coordenação da Universidade de Antuérpia, Bélgica. De 2007 a 2011 este projeto foi financiado pelo ECDC e desde Julho de 2011 que deixou de estar sob a coordenação da Universidade mencionada para passar a ser coordenado pelo ECDC, designando-se *ESAC Network* (ESAC-net).

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, INFARMED, é a instituição nacional que comunica ao ESAC-net e ao EARS-net os dados sobre o consumo de antibióticos em Portugal e as respetivas taxas de resistências, colaborando assim na elaboração do *Surveillance of Antimicrobial Consumption in Europe*. Este relatório, da responsabilidade do ESAC-net e contou com a participação de vinte e quatro países da EU e dois países da AEE (Noruega e Islândia).

Até 2008, o ECDC revia os estudos de prevalência realizados por alguns países europeus. Contudo, estes estudos apresentavam diferenças metodológicas que não permitiam a comparação dos resultados entre os diversos países, havendo uma

necessidade permanente de implementação de um programa *standard*. Em 2008 ocorreu a transferência do programa de vigilância do *Hospitals in Europe Link for Infection Control Through Surveillance* (HELICS) para o ECDC com o objetivo de desenvolver uma nova rede de vigilância das infeções adquiridas ao nível hospitalar que englobasse todos os países da EU. Este objetivo foi atingido e, durante o ano 2011 e 2012 foi implementada uma metodologia de recolha de informação epidemiológica - *Point prevalence survey of Healthcare-associated infections and antimicrobial use in european acute care hospitals* – que contou com a participação de vinte e sete países da EU, e três países da AEE (Croácia, Noruega e Islândia), contribuindo com dados de cerca de 231 459 doentes de um total de 947 hospitais. As principais metas são:

- 1) Estimar a prevalência das infeções hospitalares e do uso dos antibióticos nos diversos hospitais da EU;
- 2) Analisar o tipo de infeções mais predominante, relacionando com o microrganismo em questão e com o local da infeção;
- 3) Analisar a prescrição antibiótica por molécula e por indicação terapêutica;
- 4) Reportar os resultados obtidos a todos os níveis (local, regional, nacional e europeu) promovendo a alteração de políticas, aumentando a sensibilização e a implementação/mudança de estratégias que combatam o aumento progressivo das infeções e das resistências nos hospitais;
- 5) Promover a implementação de metodologias *standard* nos hospitais europeus de modo a que sejam identificados os potenciais pontos de melhoria (European Centre for Disease Prevention and Control, 2012c).

2.2. Portugal

Em 2007, o Despacho Ministerial nº 14178/2007 estabeleceu a criação de Comissões de Controlo e Prevenção de Infeções nos diversos hospitais públicos e privados, e em outras instituições de saúde de cuidados primários e continuados. No ano seguinte foi criado o “Programa Nacional de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos” (PNPRA). Segundo este programa, a prevenção e o controlo das resistências aos antimicrobianos envolve: “utilização judiciosa de antimicrobianos, nomeadamente evitando o seu uso desnecessário e, quando são realmente necessários, escolhendo o princípio ativo adequado, a dose, o intervalo de administração e a duração de terapêutica adequadas” e o “controlo de infeção, nomeadamente pela prevenção da

aquisição de infeções e da transmissão de infeções e de microrganismos resistentes”. (Direção Geral de Saúde, 2007)

Em 2013, o “Programa Nacional de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos” (PNPRA) e o “Programa Nacional de Controlo da Infecção” (PNCI) fundiram-se dando origem ao atual “Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Infecção e Resistências aos Antimicrobianos”. Este programa é considerado prioritário pela Direção Geral de Saúde (DGS) e tem diversas estratégias e objetivos. As estratégias passam pela “informação/educação, vigilância epidemiológica, normalização da estrutura, procedimentos e prática clínica e incentivos financeiros aos hospitais”. Os objetivos estão bem delineados e com as seguintes metas definidas:

- a) “Número de hospitais aderentes à vigilância de microrganismos resistentes em 2014/número de hospitais do Sistema Nacional de Saúde em 2014 \geq 50%.
- b) DDD² de consumo hospitalar de carbapenemes em 2015/DDD de consumo hospitalar de carbapenemes em 2011 \leq 95%;
- c) DDD de consumo ambulatorio de quinolonas em 2015/DDD de consumo ambulatorio de quinolonas em 2011 \leq 95%;
- d) Número de bacteriémias por MRSA por 1000 dias de internamento em 2015/número de bacteriémias por MRSA por 1000 dias de internamento em 2012 \leq 90%;
- e) Taxa de bacteriémias por MRSA no total de bacteriémias por *Staphylococcus aureus* em 2015/Taxa de bacteriémias por MRSA no total de bacteriémias por *Staphylococcus aureus* em 2012 \leq 90%” (Direção Geral de Saúde - *Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistências aos Antimicrobianos Orientações Programáticas*, 2013).

A DGS emitiu, no início do presente ano, a Norma número 004/2013 sobre a “Vigilância Epidemiológica das Resistências aos Antibióticos”. Esta preconiza a existência de um programa de vigilância que tenha como objetivo a recolha de informação útil como a deteção de práticas erradas de prescrição, a deteção de surtos ou a emergência de microrganismos com determinadas resistências de modo a implementar políticas eficientes de prescrição e de consumo de antimicrobianos e de boas práticas do controlo de infeção (Direção Geral de Saúde, 2013b)

² Dose Diária Definida (DDD) é definida, segundo a OMS, como uma unidade de medida de manutenção diária de determinado fármaco com indicação terapêutica para adultos (World Health Organization Centre for Drug Statistics Methodology, 2012)

3. Prevalência das infeções hospitalares

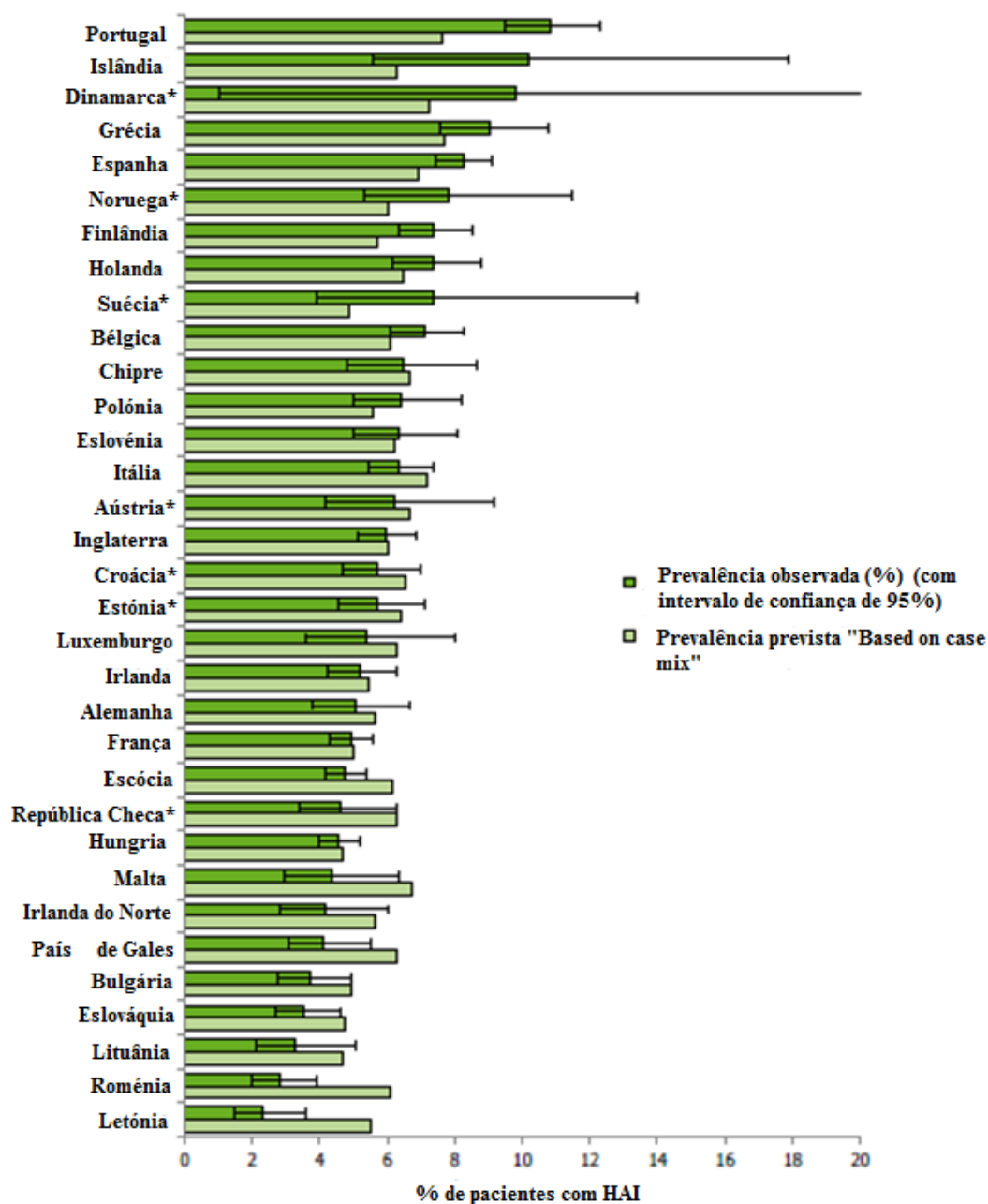
3.1. Europa

Estima-se que cerca de 8 a 12% dos doentes admitidos nos hospitais europeus venham a sofrer alguma adversidade durante a sua hospitalização, sendo que as infeções adquiridas nestes locais de prestação de cuidados de saúde estão no topo da lista (Köck *et al.*, 2010). O ECDC estima que na EU cerca de 80 000 doentes internados nos hospitais europeus, adquirem pelo menos uma infeção nosocomial por dia, durante a hospitalização, ou seja, anualmente são atingidos 3,2 milhões de doentes (*European Centre for Disease Prevention and Control*, 2013) sendo esta a causa de mais de 37 000 mortes/ano (“Council Recommendation of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections,” 2009).

A tabela 1 apresenta a prevalência das IH por tipo de infeção e a sua frequência relativa através de dados recolhidos entre 2011 e 2012 em diversos hospitais europeus. Observa-se que as IH mais frequentes são a pneumonia, as infeções do local cirúrgico, infeções urinárias, bacteriémias, infeções gastrointestinais (onde se destaca a infeção por *Clostridium difficile* que corresponde a 3,6% dos 7,6%) e as infeções sistémicas.

Um dos países que registou um aumento muito significativo do número de infeções adquiridas nos hospitais, em apenas 5 anos foi a Hungria. Em 2005 a incidência de infeções era de 5,4 por 100 000 doentes/dia e em 2010 a incidência já era de 14,7 por 100 000 doentes/dia, sendo que infeções por MRSA foram reportadas em 52,2% dos casos (Caini *et al.*, 2013).

A figura 2 relaciona a prevalência observada e a prevalência prevista de infeções adquiridas nos hospitais europeus. Portugal apresenta-se no topo da lista, como o país com a maior prevalência prevista de infeções adquiridas ao nível hospital. Contudo, o panorama atinge um nível de gravidade superior, porque a prevalência observada mostra-se superior à prevista



3

Figura 1 – Prevalência observada e a prevalência prevista de infeções adquiridas no hospital com intervalo de confiança de 95% (Adaptado de ECDC - *Point prevalence survey of healthcare - Associated Infections and Antimicrobial Use in European Acute Care Hospitals, Stockholm 2013*)

³ Os países assinalados com * tiveram uma baixa representatividade: Áustria, Croácia, Republica Checa, Estónia, Noruega e Roménia; ou muito baixa representatividade: Dinamarca e Suécia.

Tabela 1- Prevalência das IH por tipo de infeção e frequência relativa ao nível Europeu. (adaptado de: *European Centre for Disease Prevention and antimicrobial use in European acute care hospitals*, Stockholm, ECDC, 2013)

	Nº. de Doentes com IH	IH (%)	Nº. de IH	Frequência relativa (%)
Tipos de IH	13829	6,0	15000	100
Pneumonia	2902	1,3	2907	19,4
Outras infeções do trato respiratório inferior	607	0,3	609	4,1
Infeções do local cirúrgico	2933	1,3	2941	19,6
Infeções rinárias	2848	1,2	2848	19,0
Bacteriémias	1579	0,7	1585	10,6
Infeções associadas a cateter sem bacteriémia	233	0,1	233	1,6
Infeções do Sistema cardiovascular	203	0,1	204	1,4
Infeções gastrointestinais (incluindo por <i>C. difficile</i>)	1130	0,5	1134	7,6
Infeções da pele e dos tecidos moles	598	0,3	599	4,0
Infeções dos ossos e cartilagens	243	0,1	245	1,6
Infeções do sistema nervoso central	97	0,0	97	0,6
Infeções dos olhos, ouvidos, nariz e boca	454	0,2	454	3,0
Infeções do sistema reprodutivo	87	0,0	87	0,6
Infeções sistémicas	933	0,4	934	6,2
Outras/desconhecidas	123	0,1	123	0,8

3.2. Portugal

As figuras e tabelas seguintes apresentam os dados relativos a Portugal, recolhidos entre 2011 e 2012 pelo ECDC, que fazem parte do *Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European Acute care hospitals*.

Tal como mencionado no ponto 2.1, este contou com a participação de 30 países, sendo um dos quais Portugal, com a participação de uma amostra de 43 hospitais Portugueses. No total 103 hospitais contribuíram com informação (hospitais públicos, com critério de obrigatoriedade; 13 hospitais privados e 2 hospitais militares) e o resultado dos inquéritos está inserido no *Inquérito 2012 de Prevalência de Infecção Adquirida no Hospital e do Uso de Antimicrobianos nos Hospitais Portugueses*. Foram estudados 18 258 doentes durante o período de realização da análise e a prevalência de infeções hospitalares revelou-se superior à europeia, tanto no género masculino (12,4% vs 7,2% respetivamente) como no género feminino (8,8% vs 5,4% respetivamente) (Direção Geral de Saúde, 2013).

Comparando a tabela 2 com a tabela 1 é evidente que as infeções mais prevalentes na Europa são as que mais se manifestam em Portugal. Pequenas diferenças entre as percentagens são notórias, mas não significativas, contudo é importante referir que, a prevalência das infeções do local cirúrgico foi superior na Europa (19% vs 15,7%) ao contrário das pneumonias que registou uma prevalência europeia de 19,4%, inferior à prevalência em Portugal (23,2%) (*European Centre for Disease Prevention and Control*, 2012c). O mesmo resultado é evidenciado no inquérito da DGS que recomenda “a necessidade de medidas educacionais e de processo, que melhorem o diagnóstico de infeção das vias respiratórias, nomeadamente da pneumonia, baseando-o em critérios clínicos e laboratoriais mais rigorosos e fiáveis” (Direção Geral de Saúde - Departamento de Qualidade na Saúde, 2013).

Tabela 2 - Prevalência das IH por tipo de infeção em Portugal (adaptado de ECDC - *Point prevalence survey of healthcare - Associated Infections and Antimicrobial Use in European Acute Care Hospitals, Stockholm 2013*)

Distribuição por tipo de IH	
Pneumonias	23,2 %
Outras infeções do trato respiratório inferior	5,6%
Infeções do local cirúrgico	15,7%
Infeções urinárias	23,2%
Bacteriémias	7,6%
Infeções associadas a cateter (sem bacteriémia)	1,5%
Infeções Gastrointestinais	6,1%
Infeções da pele e tecidos moles	5,0%
Infeções dos ossos e cartilagem	2,4%
Infeções do Sistema Nervoso	0,9%
Infeções de olhos, ouvidos e boca	2,1%
Infeções do trato reprodutivo	0,4%
Infeções sistémicas	4,7%
Total de IH	1231

Relativamente à tabela 3, as bactérias com uma representatividade maior foram os cocos de Gram-positivo, onde *S. aureus* é o seu representante *major*. As *Enterobacteriaceae* presentes em isolados de doentes atingem um valor muito próximo das bactérias de Gram-positivo. Relativamente ao inquérito da DGS os dados apresentados sobre o tipo de bactéria encontrado nos doentes com IH apresentam pequenas variações não significativas, relativamente aos apresentados na tabela 3. A justificação para estas pequenas variações, poderá ser o facto de, o número de hospitais que constitui a amostra de hospitais Portugueses no estudo do ECDC ser inferior ao número de hospitais que o inquérito da DGS apresenta, visto que este último engloba a totalidade dos hospitais participantes (103 hospitais).

Tabela 3 - Percentagem de bactérias isoladas de doentes com IH em Portugal (adaptado de ECDC - *Point prevalence survey of healthcare - Associated Infections and Antimicrobial Use in European Acute Care Hospitals*, Stockholm 2013)

Microrganismos isolados de doentes com IH	
Microrganismos isolados	% sobre total de organismos
Cocos de Gram-positivos	34,2 %
<i>S. aureus</i>	17,0 %
<i>Enterococcus</i>	
<i>Enterococcus faecalis</i>	6,5 %
<i>Enterococcus faecium</i>	4,0 %
<hr/>	
<i>Enterobacteriaceae</i>	33,8 %
<i>E. coli</i>	14,1 %
<i>K. pneumoniae</i>	8,3 %
<i>Proteus mirabilis</i>	3,2 %
<hr/>	
Bacilos de Gram-negativo não <i>Enterobacteriaceae</i>	21 %
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6,2 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13,3 %
<hr/>	
Bacilos anaeróbios	3,9 %
<i>C. difficile</i>	3,7 %

4. Infecções hospitalares mais comuns

Optou-se por dividir as infeções em: infeções associadas a processos invasivos e a infeções associadas ao uso de dispositivos invasivos, focando apenas as principais infeções nosocomiais e as suas características gerais. Muitas outras infeções podem ser adquiridas durante o tempo de permanência em diversas alas hospitalares, sendo estas, as mais comuns e com maior prevalência. Apesar de serem analisadas separadamente, note-se que muitas vezes estas infeções estão interligadas. A ferida cirúrgica e o uso do cateter venoso central são portas de entrada das bactérias a todo o organismo.

4.1. Infecções associadas a procedimentos invasivos

4.1.1. Infecções do local cirúrgico

As infeções do local cirúrgico são a segunda causa mais comum de infeções hospitalares e estão associadas a um aumento de mortalidade, morbilidade e a prolongadas hospitalizações, levando a um maior gasto de recursos (Bratzler & Houck, 2005; Owens, Stoessel, 2008). Define-se como infeção do local cirúrgico, uma infeção no local de incisão nos trinta dias seguintes à data da cirurgia ou até um ano, se a cirurgia foi realizada com o objetivo de colocar algum implante, ou qualquer corpo estranho que não seja de origem humana (Werra, Schiavone, Micco, & Triassi, 2009). As infeções podem ser superficiais, profundas ou envolverem órgãos (Owens *et al.*, 2008).

Segundo Werra *et al.*, quanto menor for o local de incisão necessário para a cirurgia, menor é a taxa de infeção associada a este procedimento: “para uma colecistectomia por via laparotómica a taxa de infeção é de 4 %, enquanto que por via laparoscópica é apenas de 1,1 %”. A justificação para esta diminuição de infeções está relacionada com a preservação da imunidade, pela diminuição da necessidade de utilizar cateter venoso central e, logicamente, pela diminuição da área traumatizada. Estima-se que na Europa a incidência deste tipo de infeção chega aos 20% (Werra *et al.*, 2009), contudo, devido ao curto período de internamento a que os doentes estão sujeitos, após determinadas cirurgias, existe uma grande dificuldade de determinar a verdadeira realidade, podendo

haver casos não reportados, que se irá refletir num aumento da taxa de incidência (Harrison *et al.*, 2002).

A epidemiologia da infeção varia consoante o hospital, o cirurgião (relacionado com a técnica e com o procedimento cirúrgico) e o doente. Este tipo de infeções está associado a uma grande heterogenia microbiana. Normalmente, a infeção é provocada por flora endógena do doente, sendo as bactérias mais frequentes: *Staphylococcus aureus* (incluindo MRSA), *Staphylococcus* coagulase negativa, *Enterococcus spp.* e a *Escherichia coli*. Como fatores externos existe o ambiente microbiológico da sala operatória, a equipa de cirurgia ou os materiais utilizados (Owens *et al.*, 2008).

A idade, o *status* nutricional, a obesidade e a diabetes são alguns dos fatores que potenciam o desenvolvimento deste tipo de infeção. Mais recentemente associa-se a baixa concentração de albumina sérica ao aumento de infeções. (Mangram, Horan, Pearson, ML; Silver, & Jarvis, 1999).

Logicamente, os portadores sãos de *S. aureus* também apresentam um maior risco associado. A profilaxia antibiótica, a duração da desinfeção pré-cirúrgica, a duração da cirurgia, a existência de drenos e as técnicas cirúrgicas são alguns dos fatores relacionados com o procedimento cirúrgico (Mangram *et al.*, 1999).

As fontes de contaminação do local de incisão cirúrgico são as mãos dos cirurgiões e dos enfermeiros, que contactam diretamente com o local exposto durante a cirurgia. Apesar de todos os cuidados de assepsia *standard*, utilizados por todos os profissionais de saúde que contactam diretamente com o doente, estima-se que a transmissão de bactérias por parte da equipa cirúrgica aconteça devido a microperfurações nas luvas cirúrgicas. Isto acontece em 18% dos casos, dos quais 80% são impercetíveis por parte dos cirurgiões (Gonçalves, Graziano, & Kawagoe, 2012).

Os custos que envolvem este tipo de infeção derivam de reinternamentos, ou internamentos por períodos mais longos e de custos associados ao tratamento intensivo do local infetado. Estima-se, que em doentes pós-cirúrgicos com infeção, a taxa de reinternamento é de 5,5% contra 1,6% em doentes não infetados, havendo um aumento

de cerca de 11 dias de internamento e um custo diário de 325 € nos hospitais europeus (Werra *et al.*, 2009).

4.2. Infecções associadas ao uso de dispositivos invasivos

4.2.1. Infecções do cateter venoso

As infeções do cateter venoso podem ser a primeira causa para o desenvolvimento de uma bacteriémia, sendo o local de inserção do cateter a porta de entrada dos patogénicos para a corrente sanguínea. Atualmente sabe-se que a colonização do cateter pode acontecer por duas vias, por via intraluminal ou extraluminal (Pina, Ferreira, Marques, & Matos, 2011). A grande dificuldade de identificação do agente etiológico reside na distinção da flora cutânea dos microrganismos patogénicos. Se no local de inserção do cateter existirem sinais de infeção (eritema, inflamação, pus) devem ser feitas culturas e o cateter deve ser imediatamente removido e enviado para o laboratório, para que seja realizada uma cultura quantitativa. Se o local de inserção não se apresentar infetado mas o doente se apresentar febril e não existir outro local com sinais de possível infeção, o cateter deve ser removido na mesma, pois constitui sempre uma porta de entrada para possíveis microrganismos (Harrison *et al.*, 2002).

Um estudo realizado no ano de 2010, com a participação de 19 hospitais Portugueses, designado de “Vigilância Epidemiológica das Infecções Nosocomiais da Corrente Sanguínea” verificou que em 118 037 doentes internados houve 1294 episódios de infeções nosocomiais da corrente sanguínea, sendo que 23,6 % destes foram associadas ao uso do cateter venoso central. A taxa de mortalidade foi de 17,3 % e a sua prevalência foi superior nas unidades de medicina interna, UCI, unidades de cirurgia (geral e outras especialidades cirúrgicas). Logicamente, nestas unidades a taxa de utilização de cateter é significativa (Direção Geral de Saúde, 2010).

4.2.2. Infecções do Trato Urinário

A Infecção do Trato Urinário (ITU) é o segundo tipo de infecção mais comum desenvolvida durante o internamento (Direção Geral da Saúde, 2013) e a mais fácil de tratar, não provocando sequelas graves, na maioria das vezes. Os quatro fatores que constituem um maior risco são: sexo feminino, uso prolongado do cateter e a falta de cuidados de manutenção e, por último a ausência de terapêutica antibiótica sistémica (Harrison *et al.*, 2002).

A percentagem de prevalência deste tipo de infeções variou entre 10,1% no Chipre e 30,7% em França, sendo a sua confirmação microbiológica variável, entre 37,5% e 94,1% respetivamente, o que leva a concluir que, provavelmente, inúmeros casos de infeções urinárias ficam por diagnosticar no Chipre e eventualmente em países onde a percentagem de diagnóstico laboratorial seja baixa. A percentagem média de confirmação de ITU foi 65,8%, indicando que este tipo de infeções tem uma elevada confirmação microbiológica, por uroculturas, nos hospitais europeus (*European Centre for Disease Prevention and Control*, 2012c).

Apesar de ser uma infecção muito comum ao nível hospitalar, é importante defini-la de modo específico e identificar o agente etiológico. Num doente febril, com uso prolongado de cateter e com outro tipo de sintomatologia sugestiva, a probabilidade de infecção urinária é muito elevada. Contudo, num doente assintomático, onde a presença de febre é o único sintoma sugestivo de infecção, um diagnóstico realizado através da identificação de um microrganismo numa cultura positiva não é suficiente (Harrison *et al.*, 2002).

As bactérias que mais provocaram este tipo de infecção, no ano 2012, nos hospitais Portugueses, foram as bactérias de Gram-negativo, em que se evidenciam as seguintes - *E. coli* (31,4%), *Klebsiella sp.* (16,3%), *Proteus sp.* (6,1%), *Pseudomonas aeruginosa* (11,6%) e *Acinetobacter sp.* (3,9%) – e as bactérias de Gram-positivo, sendo as principais, *Enterococcus sp.* (10,2) e *S. aureus* (3,6%) (Direção Geral de Saúde - Departamento de Qualidade na Saúde, 2013)

4.2.3. Pneumonia associada ao ventilador

A pneumonia associada ao ventilador (PAV) é a infeção nosocomial mais frequente em doentes submetidos a ventilação mecânica artificial (Kollef, 2013) e é potencialmente fatal, atingindo uma taxa de mortalidade de 50% (Harrison *et al.*, 2002). É associada, na sua maioria, a doentes internados na UCI, pois a maioria doentes internados nesta unidade estão intubados, são doentes idosos e/ou com possíveis doenças pulmonares crónicas ou doentes pós-cirúrgicos, que se podem encontrar em estados de inconsciência. A intubação com cateteres nasogástricos faz com que haja uma colonização ao nível dos pulmões de bactérias que estavam presentes na nasofaringe ou no estômago (Harrison *et al.*, 2002). A incidência atinge entre 10 a 30% dos doentes ventilados por mais de 48h nesta unidade hospitalar (Torres, Ferrer, & Badia, 2010).

São diversos os fatores que contribuem para que os doentes intubados desenvolvam uma PAV (Harrison *et al.*, 2002) e para que a taxa de mortalidade seja tão elevada (Torres *et al.*, 2010). Relativamente a esta última, vários estudos demonstram que a instituição do correto tratamento antibiótico é um destes fatores, sendo que entre 22% a 73% dos doentes com PAV são submetidos a tratamentos com os antibióticos inadequados e, que devido a isto há um aumento de 10% da taxa de mortalidade (Torres *et al.*, 2010).

O início da PAV pode ser precoce ou tardio, havendo uma diferença significativa na sua etiologia. É extremamente importante reconhecer as diferenças etiológicas para que a terapêutica implementada seja a indicada desde o início do tratamento (Charles *et al.*, 2013; Torres *et al.*, 2010).

Os principais microrganismos envolvidos na PAV são MRSA, *P. aeruginosa* e o *A. Baumannii* (Torres *et al.*, 2010).

Associado a um início precoce estão as *Enterobacteriaceae* e *S. aureus*, mais concretamente MRSA. Relativamente às bactérias que estão associadas a um início tardio, estas são, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* e a *E. coli*. Estas bactérias apresentam diferentes resistências antibióticas, levando a uma possível inefetividade terapêutica (Charles *et al.*, 2013).

O diagnóstico precoce da PAV é essencial para que seja instituída a terapêutica mais indicada, no entanto, esta é extremamente difícil de estabelecer sendo para tal necessário obter dados clínicos, microbiológicos e imagiológicos (Vaz *et al.*, 2013; Hortal *et al.*, 2009). Para além da presença de infiltrados no raio X, o doente ainda tem que apresentar pelo menos dois dos seguintes sintomas: “febre (temperatura superior a 38,5 °C) ou hipotermia (temperatura inferior a 36 °C), leucocitose, secreções traqueobrônquicas purulentas e a diminuição da pressão arterial de oxigénio (PaO₂)/fração inspirada de oxigénio (FiO₂) maior ou igual a 15% nas primeiras 48 horas” (Hortal *et al.*, 2009).

Um estudo realizado no Hospital de São João no Porto, em 2010, indicou que as bactérias envolvidas na PAV, nesta unidade hospitalar, durante o período de um ano, foram *P. aeruginosa* (33,8%), *Enterobactereaceae* (19,7%) e MRSA (16,9%). *A. baumannii* e *S. aureus* sensível à meticilina foram reportados em 4,2% dos casos (Vaz *et al.*, 2013).

4.3. Bacteriémias

Os fatores de risco para o aparecimento de bacteriémias é o internamento em UCI, doença aguda grave, comorbilidades associadas e o uso de dispositivos invasivos ou cirurgias. Em ambas as situações há uma invasão agressiva da pele ou das mucosas sendo assim uma porta de entrada para os microrganismos (Tabah *et al.*, 2012).

Bacteriémia é definida pela presença de bactérias no sangue provenientes de um foco de infeção. O foco de infeção é, na maioria, provocado por uma lesão cutânea infetada, podendo ter origem após uma intervenção cirúrgica ou devido ao uso prolongado de cateter. (Murray, Rosenthal, & Pfauer, 2006). Muitas infeções hospitalares, como a pneumonia ou as infeções do trato urinário podem estar acompanhadas de uma bacteriémia primária (Harrison *et al.*, 2002).

S. aureus é a bactéria mais importante quando se fala de infeções da corrente sanguínea, estando associada a mais de 50% das bacteriémias (Corey, 2009).

Segundo um estudo Português realizado pela DGS - *Vigilância Epidemiológica das Infecções Nosocomiais da Corrente Sanguínea* - a taxa de mortalidade de infeções sanguíneas, em Portugal, atinge valores na ordem dos 28%, sendo esta, cada vez maior com o aumento da idade. Nos 1294 episódios de infeções nosocomiais sanguíneas reportados foram isolados 1351 microrganismos havendo uma distribuição semelhante de bactérias de Gram-positivo e de Gram-negativo. O tempo médio de permanência no hospital foi de 33,8 dias (Direção Geral de Saúde, 2010).

4.4. Infecções provocadas por bactérias multirresistentes

4.4.1. *Staphylococcus aureus*

S. aureus são bactérias de Gram-positivo em forma de cocos, sem mobilidade. Metabolicamente são consideradas bactérias anaeróbias facultativas, catalase positivas e oxidase negativa. Até há uma década atrás, MRSA esteve sempre relacionado ao ambiente hospitalar (Huang *et al.*, 2006). Atualmente a barreira entre o hospital e a comunidade já foi ultrapassada, havendo já clones predominantemente associados a cada um dos meios (Espadinha, 2013).

A sua variante resistente à metilina (MRSA) é a maior causa de infeções por bactérias resistentes a antibióticos, tanto a nível hospitalar (HA – MRSA) como na comunidade (CA – MRSA), em todo o mundo (Jurke, Kock, *et al.*, 2013) e têm uma enorme importância clínica (Espadinha, 2013). É uma espécie bacteriana comensal e patogénica e cerca de 25% das pessoas estão colonizadas, sendo as principais zonas o nariz, garganta, axilas e virilhas (Knight *et al.*, 2012; Gordon & Lowy, 2008). Esta colonização é uma potencial ameaça ao aparecimento de infeções, bastando apenas existir uma diminuição das defesas do hospedeiro ou alguma invasão da pele e tecidos para que esta se desenvolva, podendo originar abscessos, infeções profundas, pneumonia, síndrome do choque tóxico, entre outras (Gordon & Lowy, 2008; Willey, 2008).

Em 1961, no Reino Unido, foi reportada a primeira estirpe de *S. aureus* metilina-resistente no mundo. (Huang *et al.*, 2006). A disseminação global dos cinco clones *major* (Ibérico, Brasileiro, Húngaro, Nova Iorque/Japão e Pediátrico), a sua

capacidade de transmissão e as potenciais resistências a diversos antibióticos capacitaram estas bactérias de certas características que a fazem com que sejam encontradas predominantemente nos hospitais de certas regiões (Gordon & Lowy, 2008). O clone *pediátrico* foi reportado em Portugal no ano de 1992 (Yamamoto *et al.*, 2010).

HA - MRSA é uma das maiores causas de infeção ao nível hospitalar, afetando cerca de 15 000 pessoas por ano na Europa, o que corresponde a um custo extra de 380 milhões de euros para os sistemas de saúde da EU. Em 2008, cerca de 380 mil infeções foram provocadas por bactérias com resistências a diversos antibióticos em meio hospitalar. Deste total, 44% correspondem a infeções provocadas por MRSA, que levaram a cerca de 5 400 mortes e mais de um milhão de dias de internamento extra nos hospitais europeus (Köck *et al.*, 2010).

Comparando infeções sanguíneas (bacteriémia e sepsis) provocados por MRSA ou MSSA, as primeiras apresentam uma mortalidade em 30 dias superior às segundas (Jurke, Kock, *et al.*, 2013). Contudo, não está totalmente esclarecido se a virulência de bactérias MRSA é superior às bactérias suscetíveis (Gordon & Lowy, 2008).

4.4.2. *Enterococcus*

Os *Enterococcus* são bactérias de Gram-positivo pertencentes ao Grupo D, segundo a classificação de *Lancefield*, dos *Streptococcus* e são maioritariamente responsáveis por infeções hospitalares como ITU, infeções de feridas, infeções secundárias a cirurgias, bacteriémias e endocardite (Rubinstein & Keynan, 2013). O *Enterococcus* é um microrganismo comensal presente no intestino e no trato geniturinário feminino e tem um efeito positivo no sistema gastrointestinal, mantendo-o em equilíbrio (European Centre for Disease Prevention and Control, 2011; Solís & Rodríguez, 2009). A grande preocupação prende-se com a resistência adquirida às penicilinas, cefalosporinas, aos aminoglicosídeos e à vancomicina pelo *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* (Rubinstein & Keynan, 2013; Solís & Rodríguez, 2009).

Os *Enterococcus* resistentes à vancomicina já são responsáveis por 10 a 25% de todas as infeções hospitalares provocadas por *Enterococcus* e tem-se assistido a um aumento dos surtos de infeções por este tipo de bactérias na Europa (Ozorowski, Kawalec,

Zaleska, Konopka, & Hryniewicz, 2009). Com este espectro de resistências, poucas são as opções terapêuticas para o tratamento de infeções provocadas por *Enterococcus*, principalmente o *E. faecium*, sendo a colistina a única opção terapêutica para alguns dos casos. Em Portugal, e outros países europeus, a resistência a algumas das classes mencionadas tem apresentado um decréscimo, mas no entanto estas bactérias continuam a ser consideradas como um desafio europeu (European Centre for Disease Prevention and Control, 2011).

4.4.3. *Clostridium difficile*

O *Clostridium difficile* é considerado pela DGS um microrganismo problema, ou seja, é uma bactéria que causa frequentemente doença e com taxas de resistência epidemiologicamente significativas (Direção Geral de Saúde, 2013).

Deste 1977, o *C. difficile* está relacionado com doenças em humanos, sendo o uso de antibióticos de largo espectro, ao nível hospitalar, uma das principais causas. É uma bactéria bacilar de Gram-positivo, anaeróbia e formadora de esporos, que são a fonte de transmissão da infeção por via oral-fecal (Meyer, Gastmeier, Weizel-Kage, & Schwab, 2012; Yakob, Riley, Paterson, & Clements, 2013). Este mecanismo de esporulação é razão pela qual o *C. difficile* persiste no ambiente (Yakob *et al.*, 2013).

A utilização de antibióticos de largo espectro leva a uma grande alteração da flora microbiana intestinal induzindo assim a proliferação do *C. difficile* (Hulscher, Grol, & Van der Meer, 2010), sendo este a maior causa de diarreias infecciosas em doentes hospitalizados (Yakob *et al.*, 2013). A incidência dos casos de infeção por esta bactéria tem aumentado e segundo um estudo, realizado em 89 hospitais Alemães no ano de 2010, a incidência de infeções por *Clostridium difficile* foi duas vezes superior à incidência de infeções por MRSA (Meyer *et al.*, 2012).

Existem fatores de risco, tais como baixa imunidade, idade elevada, comorbilidades, ou a terapêutica antibiótica de largo espectro, para tratamento de outras infeções (Yakob *et al.*, 2013). A infeção pode ser numa percentagem significativa assintomática. A identificação de uma infeção por *C. difficile* baseia-se no quadro clínico do doente: frequência de evacuações muito elevada podendo estar, ou não, associada a vómitos, sinais de distensão do intestino, febre alta, sinais de peritonite, aumento da creatinina

sérica, instabilidade hemodinâmica, entre outros, onde se excluem outras etiologias possíveis. O diagnóstico pode ser realizado pela detecção das toxinas ou por colonoscopia (no caso de colite pseudomembranosa) (Bauer, Kuijper, & van Dissel, 2009) e apenas é considerada como infecção hospitalar se os sintomas aparecerem três dias após o início do internamento ou até quatro semanas após alta (Meyer *et al.*, 2012).

As recorrências estão muitas vezes associadas ao uso contínuo de antibióticos na tentativa de controlar a infecção (Bauer *et al.*, 2009), estando mesmo associada o uso de antibioterapia prévia ao risco de aparecimento da infecção (Bauer *et al.*, 2011).

Um estudo realizado em 2008, em 97 hospitais Europeus, associou em 92% dos casos de infecções por *C. difficile* o “uso de qualquer antibiótico, não relacionado com o *C. difficile*, durante os três meses anteriores” ao desenvolvimento de infecção no hospital. Os antibióticos mais comuns foram as cefalosporinas (34%), as quinolonas (23%) e as Aminopenicilinas associadas a um inibidor das β -lactamases.

4.4.4. Bactérias de Gram-negativo não fermentativas

P. aeruginosa e o *A. baumannii* são bactérias de Gram-negativo não fermentativas que estão associadas ao desenvolvimento de IH. Ambas têm adquirido resistências a vários antibióticos e nas últimas décadas tem-se testemunhado a emergência de estirpes multirresistentes (Rattanaumpawan, Ussavasodhi, Kiratisin, & Aswapokee, 2013; Mação, Lopes, Oliveira, Oliveira, & Rodrigues, 2013; Riou *et al.*, 2010).

P. aeruginosa é considerada um agente patogénico nosocomial *major* e está maioritariamente associada a bacteriémias e a pneumonias, maioritariamente na UCI, e apresenta resistências à maioria das classes antibióticas tradicionalmente utilizadas no seu tratamento, incluído: penicilinas anti-*Pseudomonas*, ceftazidima, carbapenemes, aminoglicosídeos e ciprofloxacina (Cholley, Hocquet, & Alauzet, 2010; Riou *et al.*, 2010).

O *Acinetobacter spp.*, tal com a *P. aeruginosa*, está envolvido principalmente em infecções adquiridas na UCI. É um bactéria endémica nos hospitais e é a causa de infecções como a PAV, infecções da pele e dos tecidos moles, endocardites, infecções

urinárias, meningites secundárias e infeções do local cirúrgico (Souli & Galani, 2008). Desde 1970, assiste-se a uma disseminação de *Acinetobacter spp.* multirresistente, sendo que a espécie mais preocupante é o *A. baumannii*. O grau de patogenicidade desta bactéria é considerado baixo porque a colonização de doentes (mesmo doentes susceptíveis) é mais comum do que o desenvolvimento de infeção (Dijkshoorn, Nemec, & Seifert, 2007).

O *A. baumannii* é considerado ser a quinta causa mais comum de PAV, logo a seguir à *P. aeruginosa* (Roca, Espinal, Vila-Farrés, & Vila, 2012).

O fator de risco para adquirir uma infeção por *A. baumannii* é o mesmo para outras bactérias multirresistentes, como a *P. aeruginosa*. A exposição do doente a material contaminado, como material cirúrgico, cateteres ou tubos endotraqueias e o contacto com indivíduos colonizados são a maior causa de desenvolvimento de uma IH grave por este tipo de bactérias (Dijkshoorn *et al.*, 2007). O uso prévio de antibióticos tais como carbapenemes, C3G e quinolonas é outro dos fatores de risco associado ao desenvolvimento de infeções por isolados de *A. baumannii* multirresistentes (Souli & Galani, 2008).

O uso e abuso dos antibióticos contribuíram para a seleção de estirpes multirresistentes destas bactérias, havendo atualmente poucas opções terapêuticas para o tratamento deste tipo de infeções (de Bentzmann & Plésiat, 2011). As taxas de resistência destas bactérias são alarmantes, nomeadamente aos carbapenemes, quinolonas e C3G (Souli & Galani, 2008).

4.4.5. Bactérias pan-resistentes

O termo “pan” deriva do grego e significa “tudo” ou “todo”. Neste contexto significa “resistência a todos os antimicrobianos disponíveis” (Magiorakos *et al.*, 2011). Contudo, este termo é muitas vezes confundido com “resistência a quase todas as classes terapêuticas disponíveis no mercado” ou “resistência aos antibióticos testados regularmente”. Tem sido realizado um esforço para uniformização do conceito de bactéria pan-resistente entre o ECDC e *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (Magiorakos *et al.*, 2011).

Uma bactéria pan-resistente apresenta resistência a todos os antibióticos, incluído à Colistina, não restando nenhuma outra opção terapêutica que esteja aprovada para o tratamento (Magiorakos *et al.*, 2011).

A Colistina é um antibiótico antigo, pertencente ao grupo das polimixinas, descoberto em 1949 e foi frequentemente utilizado até aos anos 70. O seu uso foi posteriormente descontinuado devido aos riscos de nefrotoxicidade e neurotoxicidade graves. Atualmente é um antibiótico de última linha no tratamento de bactérias multirresistentes (Dhariwal & Tullu, 2013).

Várias bactérias têm apresentado ser pan-resistentes, entre as quais *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *P. aeruginosa* e *A. baumannii* (Roca *et al.*, 2012; Magiorakos *et al.*, 2011; Karras, Giannakaki, Kotsis, & Miyakis, 2012) não restando qualquer outra terapêutica possível no tratamento de doentes com infeções provocadas estas bactérias.

5. Avaliação do género, idade e departamento hospitalar na infeção por bactérias resistentes aos antibióticos

Entre 2005 e 2011 foram recolhidos vários dados através do EARS-net e estes foram apresentados no Relatório Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2011, através de dois estudos: o primeiro descreve uma análise demográfica dos casos de infeções por bactérias de Gram-negativo (*E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*) e no segundo foi feita uma caracterização das resistências aos antibióticos das bactérias com maior importância para a saúde pública - *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. facium*, *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*.

Relativamente à caracterização das resistências aos antibióticos em meio hospitalar, os resultados relativos a Portugal estão descritos na tabela do anexo 2. A maior parte das bactérias foram isoladas a partir do sangue e a distribuição do número de isolados bacterianos provenientes de doentes do género feminino foi muito semelhante ao número de isolados do género masculino.

Quanto à análise demográfica dos casos de infeções por bactérias de Gram-negativo, foram analisados mais de 471.000 estirpes de Gram-negativo em vinte e nove países UE/AEE, durante sete anos, que tinham sido recolhidos em hospitais e em laboratórios de análises clínicas (European Centre for Disease Prevention and Control, 2012a). As bactérias de Gram-negativo analisadas no relatório mencionado são consideradas como uma das causas mais frequentes de infeções graves e foram analisadas quanto à presença de resistências antibióticas simples e combinadas. Relativamente às primeiras, as resistências analisadas foram às C3G para a *E. coli* e *K. pneumoniae*. Para a *P. aeruginosa* foi analisada a resistências aos carbapenemes. Quanto às resistências combinadas para a *E. coli* e *K. pneumoniae* foram analisadas as resistências as fluoroquinolonas, C3G e aos aminoglicosídeos. Para a *P. aeruginosa* foram analisadas as resistências à piperacilina, tazobactam, fluoroquinolonas, ceftazidina, aminoglicosídeos e carbapenemes.

A análise foi feita por bactéria e estratificada segundo os critérios: idade do doente, serviço do hospital onde o doente se encontrava, género e estatuto (doente internado ou doente ambulatorio) e encontra-se descrito no anexo 1 (European Centre for Disease Prevention and Control, 2010).

No total foram analisados 471 596 isolados, sendo que destes 73% correspondiam a *E. coli*, 16% a *K. pneumoniae* e 11% a *P. aeruginosa*. A bactéria mais representativa na faixa etária mais elevada foi a *E.coli*, sendo a sua presença mais frequente em mulheres do que as restantes bactérias que foram mais frequentes em homens. Nas duas faixas etárias mais idosas registaram-se as percentagens mais elevadas de resistências às C3G e a resistências combinadas (RC) por parte desta bactéria. Contrariamente, a *K. pneumoniae* apresentava uma diminuição evidente das resistências às C3G e RC com o aumento da idade. Ambas bactérias apresentam taxas de resistências mais elevadas em homens do que em mulheres. A *P. aeruginosa* foi a bactéria menos representativa das três, correspondendo apenas a 11% dos isolados. A faixa etária com mais representatividade foi ≥ 65 anos com 49% da amostra. Contudo foi nesta faixa etária que se detetou menor taxa de resistências aos carbapenemes e RC, sendo a faixa dos 20-64 anos a mais afetada. O estudo refere que não há diferenças significativas nas taxas de resistências entre géneros.

Para todas as bactérias de Gram-negativo e resistências em estudo, os isolados dos doentes internados tinham níveis de resistências mais elevados do que os isolados dos doentes em ambulatório, sendo que o departamento hospitalar onde os doentes se encontravam, quando as amostras foram recolhidas, também foi um fator importante, indicando que doentes internados na UCI têm, significativamente, mais infeções causadas por bactérias resistentes a antibióticos do que os doentes que se encontram em outras alas hospitalares (*European Centre for Disease Prevention and Control*, 2012a).

Relativamente a Portugal, as unidades onde se regista maiores prevalências de infeções (concretamente bacteriémias) são a UCI (incluído a pediátrica) e a unidade de Hematologia/Oncologia. Nestas unidades os doentes apresentam acentuada imunodeficiência, estado mais crítico e estão mais sujeitos a processos invasivos, como cateteres ou ventilação artificial, sendo estes potenciadores das infeções. Por vezes a razão do internamento/transferência de outra unidade hospitalar está relacionada com infeções graves já existentes ou adquiridas durante o período de internamento. Muitas vezes estas infeções já são tão graves que conduzem a *sepsis* e a disfunção e falência multiorgânica. Se associada a estas infeções, o doente adquire outra infeção hospital, em que as taxas de resistências aos antibióticos são superiores, o prognóstico piora. É importante referir que a nutrição parentérica também atua como mecanismo invasivo, devido à utilização cateter venoso central para a administração (Direção Geral de Saúde, 2010).

O inquérito da DGS sobre a prevalência das IH em Portugal, apresentado no corrente ano, vai de encontro ao referido pela mesma entidade no ano 2010, e os resultados encontram-se no gráfico 1 (Direção Geral de Saúde - Departamento de Qualidade na Saúde, 2013). Os serviços de reabilitação também apresentam uma elevada taxa de IH, provavelmente devido ao grande número de dias de internamento a que estão sujeitos. Os doentes que estão nesta especialidade são doentes que sofreram lesões medulares, acidentes traumáticos, acidentes vasculares cerebrais, entre outros (Direção Geral de Saúde, 2002). No gráfico 2 pode verificar-se que o número de IH aumenta com o número de dias de internamento, sendo o período de internamento superior a três semanas o período com uma maior prevalência de IH.

Prevalência das IH por serviços/especialidades

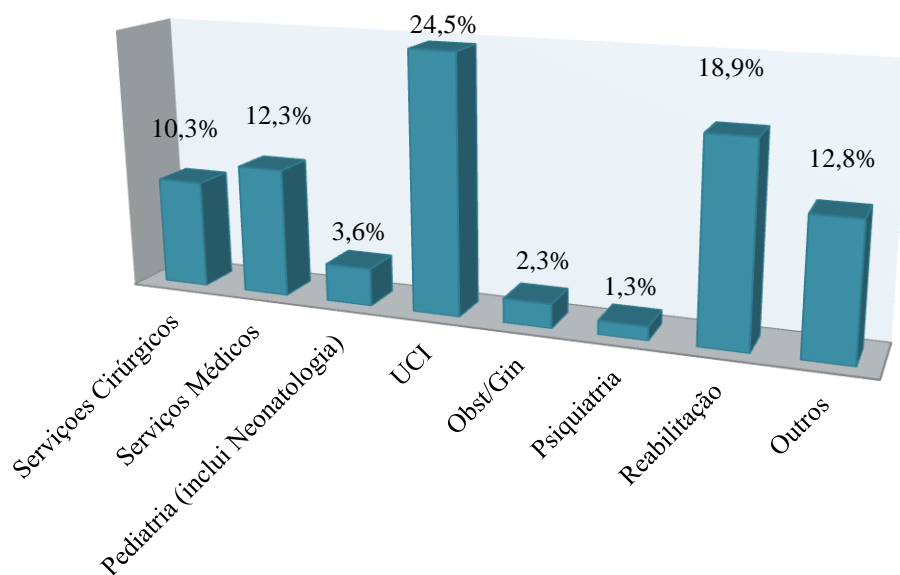


Gráfico 2 - Prevalência das IH por serviço/especialidade dos hospitais Portugueses no ano 2012
(adaptado de *Direção Geral de Saúde*, 2013)

Dias de internamento à data do início da IH

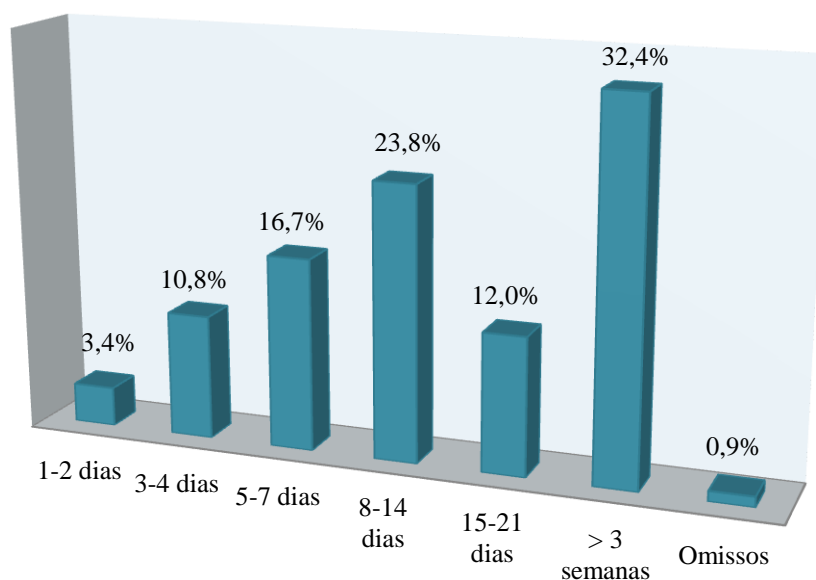


Gráfico 1 – Taxa de IH por tempo de internamento prévio nos hospitais Portugueses em 2012
(retirado de *Direção Geral de Saúde*, 2013)

CAPÍTULO 5 - Problemática atual das resistências aos antibióticos ao nível hospitalar

As resistências antibióticas são descritas como “desastre ecológico de consequências desconhecidas e sem solução óbvia” (Gould, 2009).

Foi criada a sigla **ESKAPE** que inclui os microrganismos que estão maioritariamente envolvidos no processo de resistências: *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosas* e *Enterobacteriaceae* (Bassetti, Merelli, Temperoni, & Astilean, 2013).

O aparecimento de MRSA foi, indubitavelmente, um dos maiores retrocessos em toda a história da terapêutica antibiótica e tem posto em causa a terapêutica empírica com as classes de antibióticos mais utilizadas como as penicilina, cefalosporinas, carbapenemes, quinolonas e aminoglicosídeos. Por outro lado, as infeções por bactérias de Gram-negativo apresentam um cenário ainda mais grave e complexo, devido ao enorme e crescente número de β -lactamases e carbapenemases, e à crescente resistência aos aminoglicosídeos e às quinolonas, havendo já infeções para as quais não há opções de tratamento eficaz. (Gould, 2009).

Contudo, nem sempre foi clara a associação do uso de determinados antibióticos e o aumento de resistências por diversas bactérias a esse mesmo antibiótico. Para o *C. difficile* esta evidência é clara, contudo o mesmo não se verifica para outros tipos de bactérias. Um estudo realizado nos anos 70, numa unidade de neurocirurgia que tentava combater um surto de infeção por uma estirpe multirresistente de *Klebsiella*, mostra que esta relação é real (Gould, 2009). Foram analisados 217 isolados e destes 144 tinham um padrão de sensibilidade antibiótica semelhante. Destes últimos 33 isolados apenas mostravam sensibilidade à colistina e à gentamicina. Durante os dez meses seguintes, os doentes foram medicados com doses elevadas de antibióticos, baseada em testes de suscetibilidade, mas apenas 10% dos doentes apresentaram melhorias. Numa tentativa desesperada de por fim à propagação desta infeção, todas as terapêuticas antibióticas foram abandonadas. Após a cessação da terapêutica houve uma imediata redução do número de doentes infetados (“*The Association of Clinical Pathologists: 97th general meeting.*,” 1977), evidenciando assim que as infeções adquiridas em meio hospitalar por

bactérias resistentes a antibióticos estão relacionadas com o excesso e mau uso que se fez deste grupo de fármacos ao longo dos anos (Goff, 2011).

Segundo o *Point Prevalence Survey of Healthcare-Associated Infection and Antimicrobial Use in European Acute Care Hospitals* a utilização de antibióticos nos hospitais foi bastante elevada, tendo sido prescritos um total de 110 151 antibióticos para 80 951 doentes (European Centre for Disease Prevention and Control, 2012c). Isto representa a utilização de 1,36 antibióticos por cada doente, havendo 23,45% de doentes a receber dois antibióticos e 5,7% a receber três ou mais antibióticos. (European Centre for Disease Prevention and Control, 2012c). Portugal foi um dos países onde o consumo de antibióticos foi mais elevado. Com um consumo tão elevado de antibióticos e estando este consumo relacionado com o desenvolvimento de resistências, espera-se que a taxa de resistências das bactérias isoladas nos hospitais Portugueses também se revele elevada.

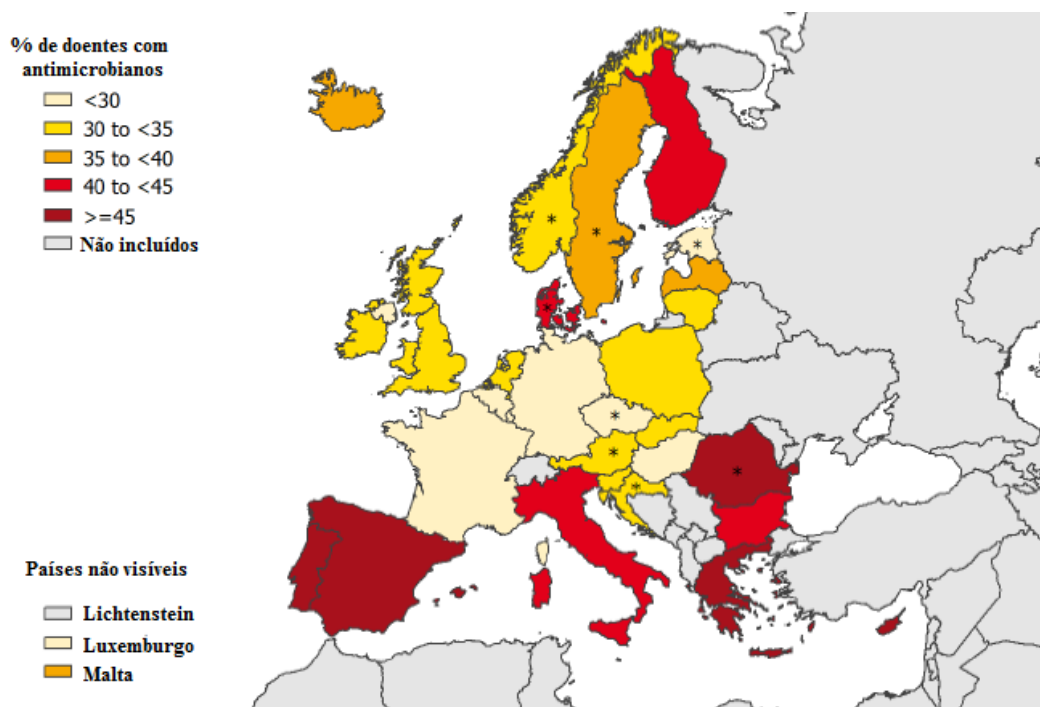


Figura 2 – Prevalência do uso de antimicrobianos na Europa (adaptado de ECDC – Point prevalence survey of healthcare – Associated Infections and Antimicrobial Use in European Acute Care Hospitals, Stockholm 2013)

A figura 3 representa o consumo de todos os antimicrobianos, sendo que 92,5% destes foram antibióticos e o antibiótico mais representativo foi a amoxicilina com um inibidor enzimático, correspondendo a 11% do total de antimicrobianos. Este agente antibacteriano foi usado em 79,2% dos hospitais. A representatividade de Portugal neste estudo foi considerada ótima, com a participação de 56 hospitais que representaram um número total de 10 418 doentes ⁴. (European Centre for Disease Prevention and Control, 2012c).

Tabela 4 – Prevalência de isolados resistentes a determinados antibióticos na Europa entre 2011-2012 (adaptado de ECDC - *Point prevalence survey of healthcare - Associated Infections and Antimicrobial Use in European Acute Care Hospitals*, Stockholm 2013)

Microrganismo/ Resistência	N.º Isolados	N.º Teste	N.º Isolados não suscetíveis	% Isolados não suscetíveis
<i>Staphylococcus aureus</i>/MRSA	132	126	101	80.2
<i>Enterococci</i> / VRE	87	77	18	23.4
<i>Enterococcus faecalis</i> / VAN-R	50	45	8	17.8
<i>Enterococcus faecium</i> / VAN-R	31	30	8	26.7
<i>Enterobacteriaceae</i> / 3GC-NS	260	226	86	38.1
<i>Escherichia coli</i> / 3GC-NS	109	97	26	26.8
<i>Klebsiella spp.</i> / 3GC-NS	73	63	36	57.1
<i>Enterobacter spp.</i> / 3GC-NS	31	30	13	43.3
<i>Enterobacteriaceae</i> / CAR-NS	260	226	13	5.8
<i>Escherichia coli</i> / CAR-NS	109	97	2	2.1
<i>Klebsiella spp.</i> / CAR-NS	73	63	6	9.5
<i>Enterobacter spp.</i> / CAR-NS	31	30	2	6.7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / CAR-NS	103	94	31	33.0
<i>Acinetobacter baumannii</i> / CAR-NS	48	45	45	100.0

A tabela 4 mostra as bactérias que apresentavam taxas de resistências mais elevadas durante os anos 2011-2012 nos hospitais europeus. É possível visualizar que 80,2% do *S. aureus* apresentavam resistência à meticilina, a taxa de *Enterococcus* resistentes à

⁴. MRSA – *Staphylococcus aureus* Meticilina-Resistente

VRE – *Enterococcus* Vancomicina Resistente

VAN – R – Vancomicina Resistente

3GC – NS – Não suscetível a Cefalosporinas de terceira geração

CAR – NS – Não suscetível a Carbapenemes

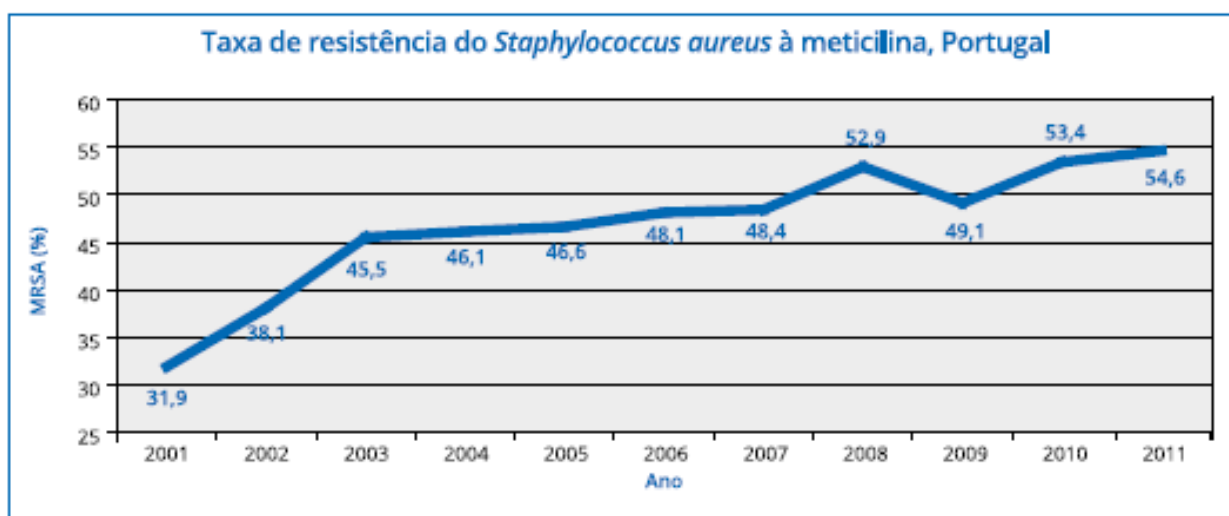
vancomicina atingiu os 23,4% e a taxa de resistência aos carbapenemes é surpreendentemente elevada, principalmente em isolados de *P. aeruginosa* e *A. baumannii*.

1. Análise da prevalência de resistências por bactéria

1.1. HA – MRSA

Diversos estudos Europeus têm sido realizados nos últimos anos sobre a prevalência, mortalidade, morbilidade e os custos que infeções provocadas por MRSA em ambiente hospitalar têm, sendo a sua prevenção e controlo uma das principais prioridades na EU (Köck *et al.*, 2010).

De Kraker *et al.* realizou um estudo baseado nos dados reportados ao EARSS entre 1999 e 2009 pelos diversos países Europeus, evidenciando dados relativos ao excesso de mortalidade, aumento do tempo de permanência e as despesas hospitalares associadas a bacteriémias provocadas por *S. aureus* com resistências à meticilina e *E. coli* resistente às C3G. Relativamente às primeiras, desde janeiro de 2001 até 31 de dezembro de 2009, foram reportados dados relativos a testes de suscetibilidade bacteriana (TSA) providenciados por 810 hospitais dos 25 países representados, mostrando que durante este período de tempo as infeções sanguíneas provocadas por MRSA tinham aumentado de 10,87 % para 15,29 %. Estima-se que no total tenham existido 108 434 infeções sanguíneas provocadas por *S. aureus*, sendo que 27 711 correspondem a infeções causadas por estirpes resistentes à meticilina. A incidência de MRSA varia desde zero na Noruega e Islândia a 18,7/100 000 habitantes em Portugal (de Kraker *et al.*, 2011). Portugal é o país com maior prevalência de MRSA nosocomial em toda a Europa (Espadinha, 2013). A figura 4 mostra a evolução da taxa de resistência do *S. aureus* à meticilina desde 2001 a 2010 em Portugal.



Fonte: ECDC, Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2011

Figura 3 - Evolução da taxa de resistência do *S. aureus* resistente à meticilina desde 2001 a 2011 (retirado de Direção Geral de Saúde, Portugal - Controlo de infeções e de resistência aos antimicrobianos em números, 2013)

Existem grandes discrepâncias na prevalência de MRSA na Europa. Em 2010 Portugal já apresentava uma percentagem de MRSA superior a 50%, tal com é visível na figura 4, quando comparada com todos os isolados de *S. aureus*. Por outro lado a Suécia era o país que apresentava a percentagem mais baixa de toda a Europa – 0,5% de todos os *S. aureus* eram MRSA (Jurke, Kock, *et al.*, 2013).

Diversos esforços têm sido feitos por parte das autoridades de saúde europeias para prevenir e controlar a disseminação de MRSA entre os hospitais. Concretamente, na Alemanha, desde 2007, diversas estratégias de avaliação de risco e do padrão de transmissão da infeção têm sido desenvolvidas. O número de culturas realizadas em laboratórios hospitalares aumentou desde 2007 de 4,38 por 100 doentes internados para 34,4 por 100 doentes em 2011. Esta estratégia contribuiu para uma classificação mais precisa das infeções nosocomiais, para o aumento da consciencialização do número de infeções provocadas por MRSA, da situação atual do hospital em concreto e do país, contribuindo para a implementação de uma terapêutica mais dirigida (Jurke, Köck, *et al.*, 2013).

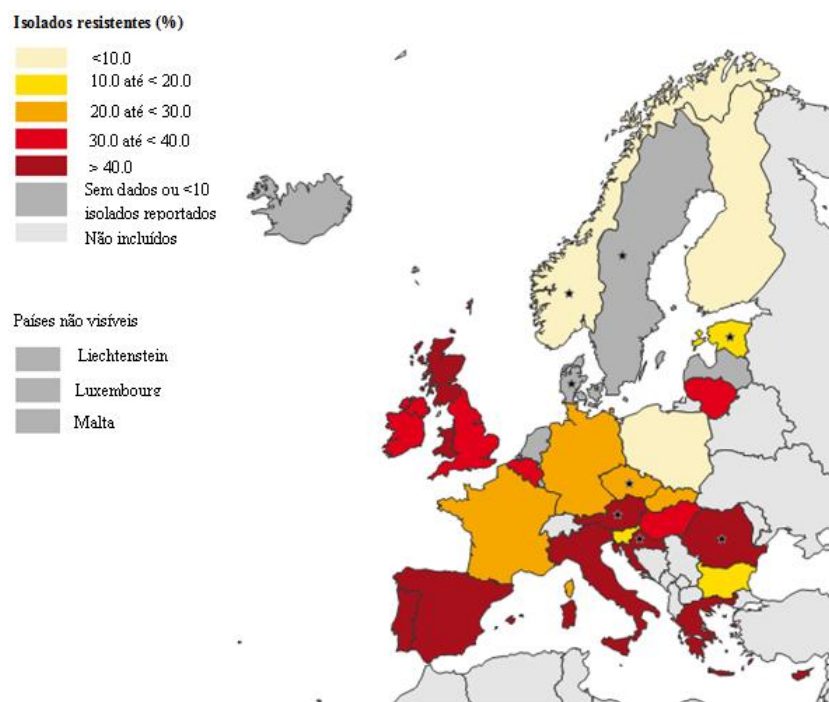


Figura 4 - Percentagem de isolados MRSA em isolados de infeções adquiridas em hospitais europeus (retirado de: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/database/Pages/hai-p a 10 de outubro de 2013)

Em Portugal, um estudo realizado no hospital de Santa Maria (HSM), em Lisboa, retrata o panorama hospitalar da instituição relativamente à prevalência de MRSA em 1997 e treze anos depois, em 2010. Em 1997 foram recolhidos 54 isolados de diversos doentes e entre Janeiro e Dezembro de 2010 foram recolhidos 510 isolados. Todas as amostras recolhidas foram analisadas laboratorialmente no HSM e foi realizada a identificação de MRSA através de técnicas *standard*. Posteriormente, a todos os isolados identificados com MRSA, foram realizados diversos testes de suscetibilidade antibiótica e todos os isolados que se mostraram resistentes a três classes de antibióticos diferentes (excluindo β -lactâmicos) foram considerados multirresistentes. Como resultado deste estudo, houve um evidente aumento da frequência de MRSA no HSM, passando de 30% em 1993 para 49% em 2010, sendo esta uma situação que, se provavelmente, refletirá na maioria dos hospitais Portugueses (Espadinha, 2013).

1.2. Enterobacteriaceae

As β -lactamases são o principal fator de resistência nas bactérias de Gram-negativo (Pitout, 2010). A primeira β -lactamase foi isolada em bactérias *E. coli* e, posteriormente disseminou-se para os *S. aureus*, devido aos plasmídeos que codificam para as penicilinas (Bradford, 2001). Mais de 500 tipos de β -lactamases já foram descritos (Pitout, 2010).

Em *E. coli*, o primeiro plasmídeo que mediou a produção de β -lactamases foi encontrado nos anos sessenta, sendo designado de TEM -1. Este plasmídeo codifica enzimas que degradam os antibióticos β – lactâmicos, designadas enzimas TEM. Atualmente está presente em *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria gonorrhoeae* e confere resistência à ampicilina em cerca de 90% das estirpes de *E. coli* (Willey, 2008). Este tipo de enzima hidrolisa as penicilinas e algumas cefalosporinas (Bradford, 2001) e as bactérias produtoras deste tipo de enzimas têm sido relacionadas a infecções nosocomiais graves (Pitout, 2010).

Outro tipo de β -lactamase é SHV, que tal como a anterior, também tem várias variantes, sendo a SHV-1 a que está presente na *E. coli* e *K. pneumoniae*.

Mais de 150 enzimas diferentes foram descobertas por todo o mundo, designando-se β -lactamases de espectro expandido (Extended Spectrum β -Lactamases - ESBL) (Bradford, 2001).

Um novo tipo de ESBL que emergiu nos últimos tempos foi o tipo CTX-M. Este tipo de β -lactamase hidroliza cefalosporinas de primeira, segunda e terceira geração, e está presente em espécies bacterianas como a *E. coli* e outras enterobactérias (Bradford, 2001).

Klebsiella spp. foi a bactéria que durante os anos 80 foi responsável pela maior produção de ESBL. A partir do ano 2000 *E. coli* ocupou o lugar no topo das bactérias que produzem este tipo de enzimas, contudo esta está associada a um maior número de infecções comunitárias e *Klebsiella spp.* continua a ser a bactéria produtora de ESBL responsável pelo maior número de infecções hospitalares, sendo as principais: bacteriémias primárias, infecções do trato respiratório, infecções da pele e dos tecidos moles, infecções urinárias e intra-abdominais. (Pitout, 2010).

As figuras 6, 7, 8 e 9 representam o panorama europeu relativo à percentagem de isolados de *E. coli* e *K. pneumoniae* resistentes a C3G e a carbapenemes na Europa.

As Cefalosporinas são a classe de antibióticos mais prescritos (Bassetti *et al.*, 2013). Pela análise da figura 6 pode-se verificar que a percentagem de resistência a esta classe terapêutica já atinge mais de 40% dos isolados de *E. coli* em vários países europeus e em Portugal a percentagem de resistência varia entre os 20 e os 30%. Contudo as resistências da *E. coli* às C3G ainda são menores do que as resistências apresentadas pela *K. pneumoniae* aos mesmos antibióticos, como é visível na figura 8.

A resistência às cefalosporinas adquirida pela presença de ESBL não engloba as cefamicinas ou os carbapenemes (Pitout, 2010).

1.2.1. *Escherichia coli*

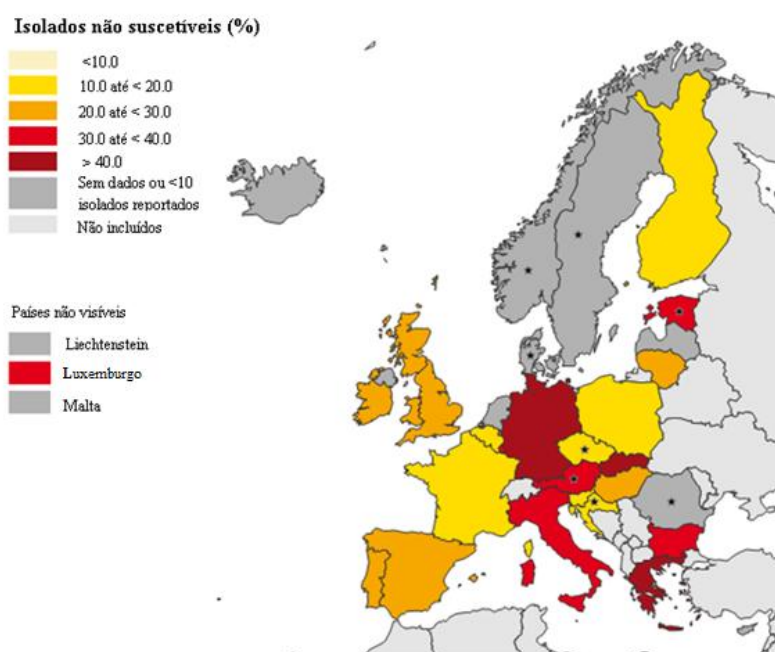


Figura 5 - Percentagem de isolados de *E. coli* não suscetíveis a C3G em infecções adquiridas nos hospitais europeus (retirado de: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/database/Pages/hai-pps-database-microorganisms-antimicrobial-resistance.aspx, acedido a 10 de Outubro de 2013)

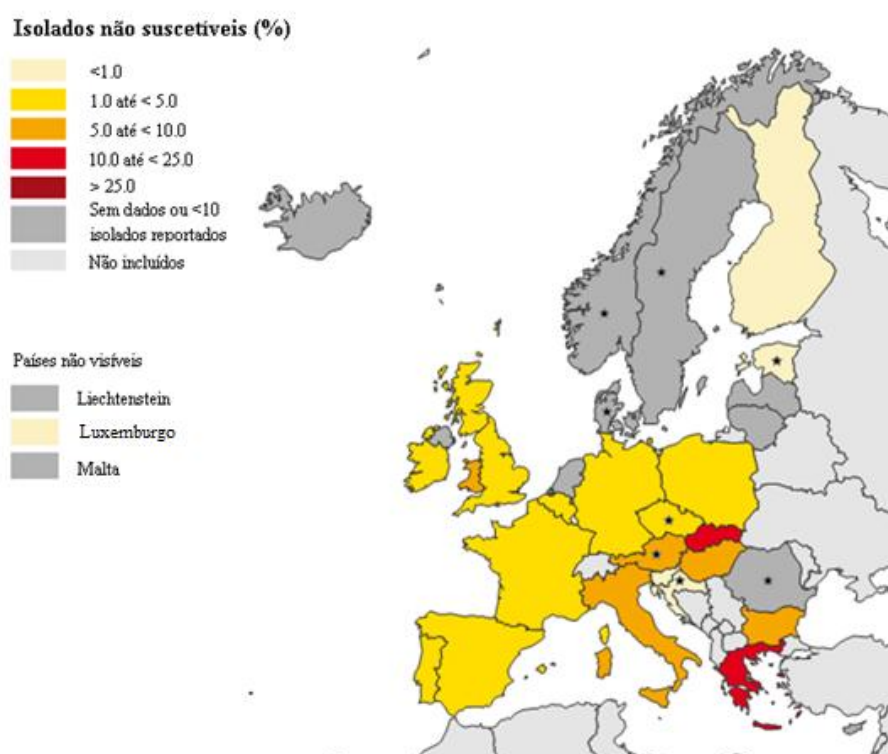


Figura 6 - Percentagem de isolados de *E. coli* não suscetíveis a carbapenemes em infeções adquiridas em hospitais europeus (retirado de: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/database/Pages/hai-pps-database-microorganisms-antimicrobial-resistance.aspx, acessado a 10 de Outubro de 2013)

Tabela 5 - Número e percentagem de isolados de *E. coli* com resistências a aminopenicilinas, C3G, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, carbapenemes e RC nos hospitais Portugueses em 2011, incluindo intervalos de confiança de 95% (adaptado de Direção Geral de Saúde, *Portugal - Controlo de infeções e de resistência aso antimicrobianos em números*, 2013)

Antibióticos	Nº Isolados	% Resistência
Aminopenicilinas	1963	56,5% (54-59)
C3G	1901	11,3% (10-13)
Fluoroquinolonas	1917	27,2% (25-29)
Aminoglicosídeos	1962	16,1% (14-18)
RC (C3G + Fluoroquinolonas+ Aminoglicosídeos)	1891	7,5% (6-9)

1.2.2. *Klebsiella pneumoniae*

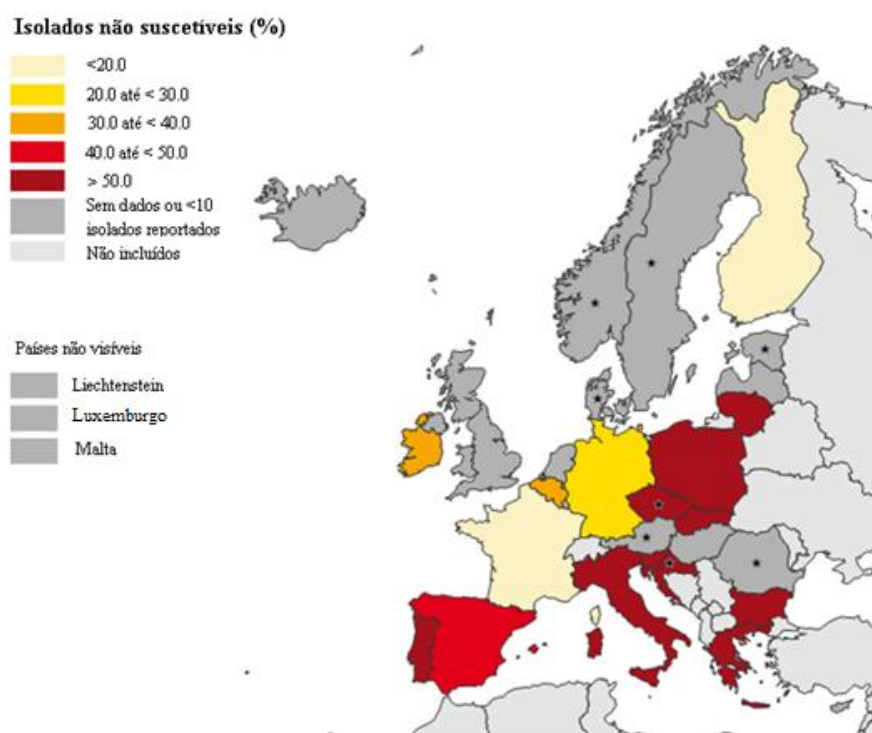


Figura 7 - Percentagem de isolados de *K. pneumoniae* não suscetíveis às C3G em infecções adquiridas em hospitais europeus (retirado de: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/database/Pages/hai-pps-database-microorganisms-antimicrobial-resistance.aspx, acessado a 10 de Outubro de 2013)

Esta bactéria tem registado um aumento acentuado das taxas de resistências às C3G registando um aumento de 28,8% para 36,2% num período de dois anos (tabela 6) e a taxa de resistência a outras classes antibióticas também é preocupante (tabela 7). A taxa de resistência aos carbapenemes é a que se apresenta mais baixa, mas tem registado aumentos significativos em Portugal e em toda a Europa (Direção Geral de Saúde, 2013a; European Centre for Disease Prevention and Control, 2012c).

Tabela 6 - Evolução da taxa de *K. pneumoniae* resistente a C3G (retirado de Direção Geral de Saúde, Portugal - Controlo de infeções e de resistência aos antimicrobianos em números, 2013)

Ano	% de Resistência
2009	28,8%
2010	30,7%
2011	36,2%

Tabela 7 - Número e percentagem de isolados de *K. pneumoniae* com resistências a C3G, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, carbapenemes e RC, nos hospitais Portugueses em 2011, incluindo intervalos de confiança de 95% (adaptado de Direção Geral de Saúde, Portugal - Controlo de infeções e de resistência aos antimicrobianos em números, 2013)

Antibióticos	Nº Isolados	% Resistência
C3G	616	35,4% (32-39)
Fluoroquinolonas	617	36,3% (33-40)
Aminoglicosídeos	619	31,5 (28-35)
Carbapenemes	580	0,3 (0-1)
RC (C3G + Fluoroquinolonas+ Aminoglicosídeos)	614	20,8% (18-24)

1.3. *Enterococcus*

1.3.1. *Enterococcus faecium*

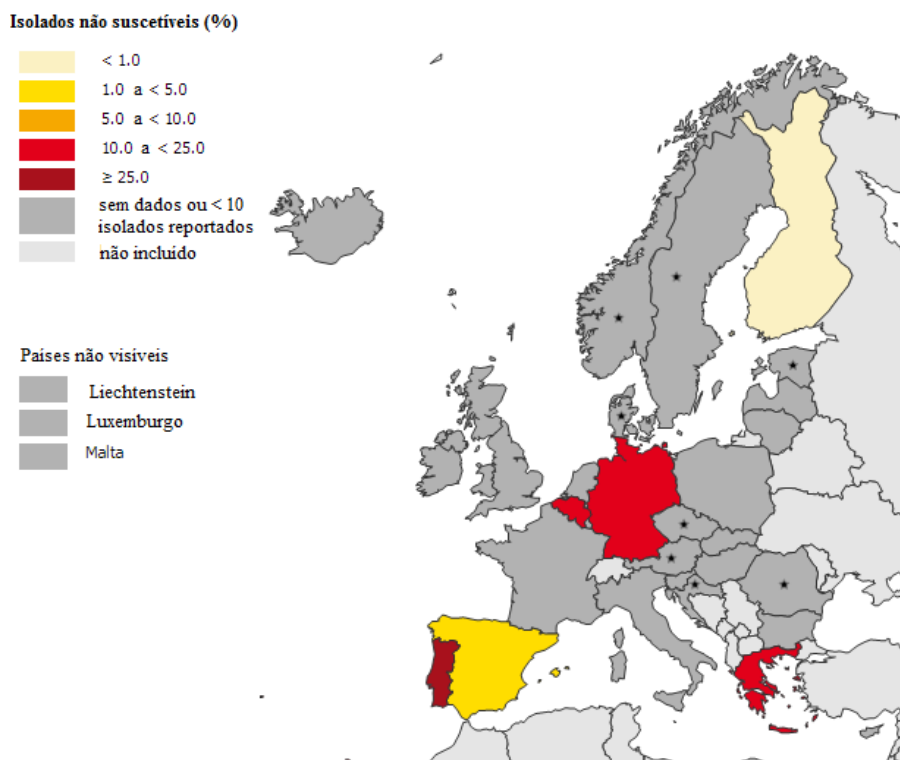


Figura 8 - Percentagem de isolados de *E. faecium* não suscetíveis à vancomicina em infeções adquiridas em hospitais europeus (retirado de: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/database/Pages/hai-pps-database-microorganisms-antimicrobial-resistance.aspx, acedido a 11 de novembro de 2013)

1.3.2. *Enterococcus faecalis*

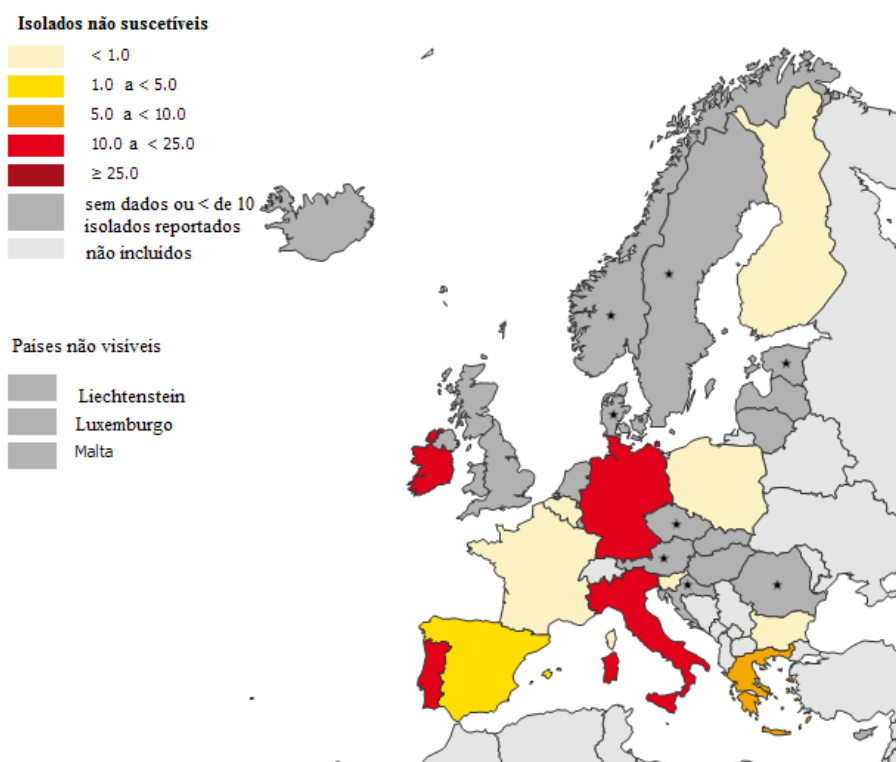


Figura 9 - Percentagem de isolados de *E. faecalis* não suscetíveis à vancomicina em infeções adquiridas em hospitais europeus (retirado de: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Health-associated_infections/database/Pages/hai-pps-database-microorganisms-antimicrobial-resistance.aspx, acedido a 11 de novembro de 2013)

1.4. Bactérias de Gram-negativo não fermentativas

As bactérias de Gram-negativo apresentam resistências mais elevadas aos carbapenemes do que as apresentadas anteriormente, atingindo percentagens de resistência na ordem dos 27% nos isolados de *P. aeruginosa* e superior a 80% nos isolados de *A. baumannii*, como é possível verificar nas figuras 9 e 10 (Direção Geral de Saúde, 2013c). A tabela 8 indica as resistências que os isolados de *P. aeruginosa* apresentavam em diversos hospitais Portugueses em 2011.

1.4.1. *Pseudomonas aeruginosa*

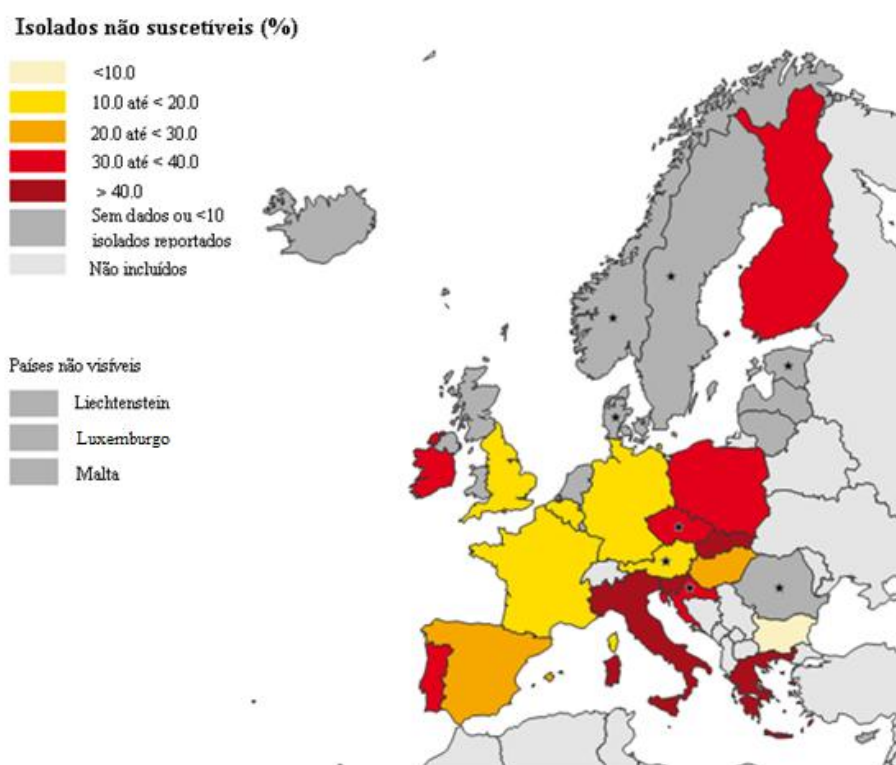


Figura 10 - Percentagem de isolados de *P. aeruginosa* não suscetíveis aos carbapenemes em infecções adquiridas em hospitais europeus (retirado de: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/database/Pages/hai-pps-database-microorganisms-antimicrobial-resistance.aspx, acedido a 10 de Outubro de 2013)

Tabela 8 - Número e percentagem de isolados de *P. aeruginosa* com resistências a C3G, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, carbapenemes e RC, nos hospitais Portugueses em 2011, incluindo intervalos de confiança de 95% (adaptado de Direção Geral de Saúde, *Portugal - Controlo de infeções e de resistência aso antimicrobianos em números*, 2013)

Antibióticos	Nº isolados	% Resistência
Piperacilina +- Tazobactam	522	19% (16-23)
Ceftazidime	526	15,2% (12-19)
Fluoroquinolonas	516	25,6% (22-30)
Aminoglicosídeos	526	15,2% (12-19)
Carbapenemes	505	19,8% (16-24)
RC (C3G + Fluoroquinolonas+ Aminoglisosídeos)	525	16,2% (13-20)

1.4.2. *Acinetobacter baumannii*

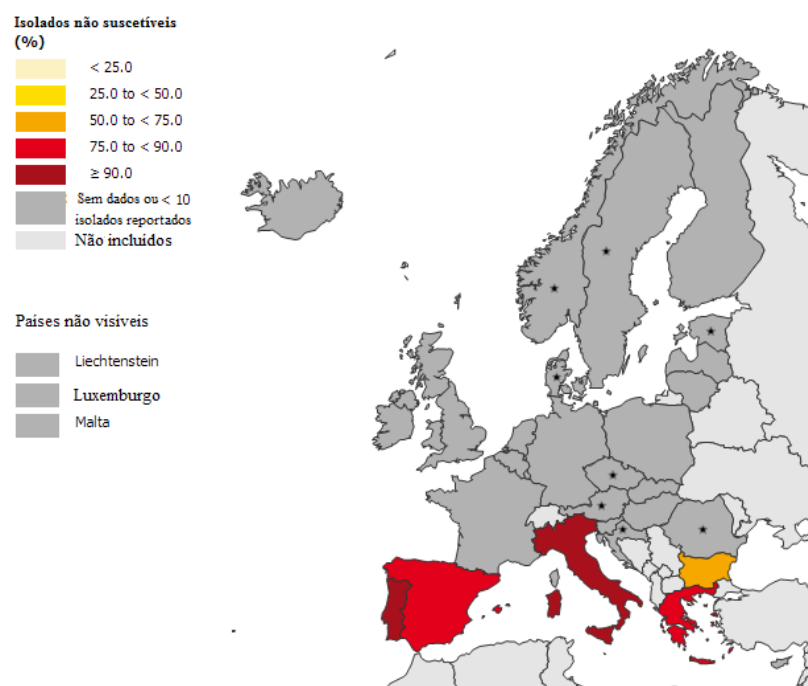


Figura 11 - Percentagem de isolados de *A. baumannii* não suscetíveis aos carbapenemes em Infecções Adquiridas em Hospitais Europeus (retirado de: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/database/Pages/hai-pps-database-microorganisms-antimicrobial-resistance.aspx, acessado a 10 de Outubro de 2013)

CAPÍTULO 6 - Análise do consumo de antibióticos em ambiente hospitalar

Entende-se como escolha adequada de determinado antibiótico a escolha certa da molécula, da dose e da posologia de determinado tratamento. Esta escolha assertiva é essencial para a efetividade do tratamento, para a diminuição da morbidade, mortalidade e das resistências (Carlos Rubio-Terrés, Rubio-rodriguez, Majos, & Grau, 2012).

1. Análise geral do consumo de antibióticos na Europa

Como referido anteriormente, o projeto responsável pela recolha de dados sobre o consumo de antibióticos é o ESAC-net. Os dados providenciados neste relatório foram recolhidos no ano de 2010 em ambiente hospitalar e na comunidade. Os indicadores quantitativos utilizados foram: Dose diária definida (DDD) por 1000 habitantes/dia, e número de embalagens por 1000 habitantes/dia.

Ao nível hospitalar o consumo de antibióticos na Europa é bastante variável, desde 1 DDD por 1000 habitantes/dia na Holanda a 3,0 DDD por 1000 habitantes/dia na Letónia, sendo os grupos mais utilizados penicilinas, cefalosporinas e quinolonas. A figura 11 indica as principais indicações terapêuticas dos antibióticos prescritos em ambiente hospitalar.

O anexo 1 indica o consumo sistémico de antibióticos (via oral e parentérica) em ambiente hospitalar em 2010 por DDD por 1000 habitantes por dia e, em percentagem, relativamente ao consumo total de antibióticos. A Letónia reportou um consumo maior do que 20% a nível hospitalar (ver tabela 6). Portugal registou percentagens menores que a média dos outros países relativamente ao mesmo consumo.

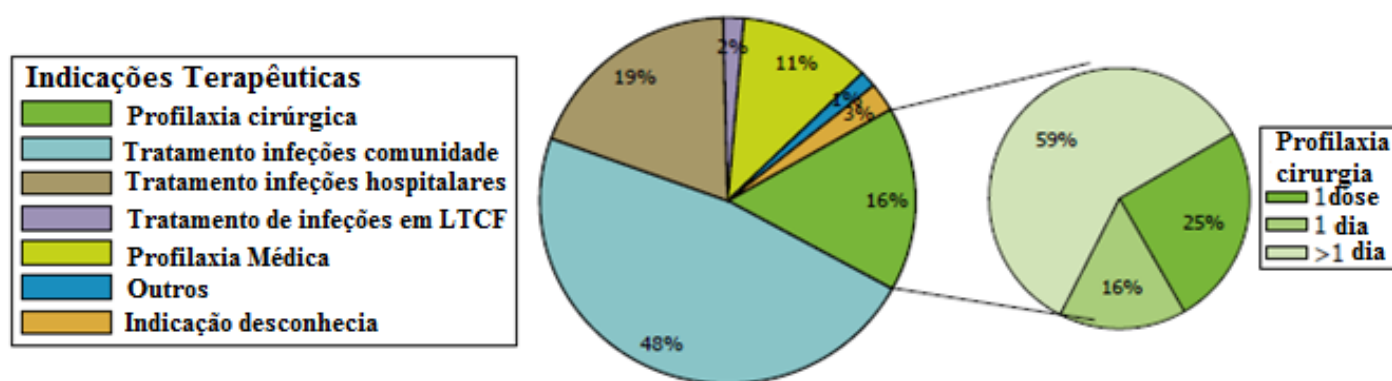


Figura 12 – Indicações de utilização de antimicrobianos nos hospitais Europeus entre 2011-2012 (adaptado de ECDC - *Point prevalence survey of healthcare - Associated Infections and Antimicrobial Use in European Acute Care Hospitals*, Stockholm 2013)

Certos países como França, Estónia, Letónia e Polónia registaram uma diminuição do consumo de antibióticos ao longo dos anos, sendo a Estónia o país onde esta diminuição mais se evidenciou. Portugal regista um dos valores mais baixo de consumo de antibióticos com 1,4 DDD por 1000 habitantes/dia.

Tal como referido, Portugal apresenta-se como um dos países com um nível mais baixo de consumo de antibióticos nos hospitais (dados apresentados no anexo 1 e 3), contudo os dados apresentados são apenas de hospitais públicos. Sendo assim, não se deve assumir estes dados como indicadores da realidade Portuguesa. A Finlândia apresenta dados opostos a Portugal, tendo reportado ao ESAC dados de centros de enfermagem e de unidades básicas de saúde, estando esses dados inseridos na análise do consumo total em ambiente hospitalar, sendo essa a razão de ser um dos países com maior consumo antibiótico. Devido a estas divergências, os dados não podem ser comparados diretamente entre os vários países (European Centre for Disease Prevention and Control, 2010).

O estudo *Antimicrobial Resistance, Prevention and Control* (ARPAC), fundado pela Comissão Europeia e conduzido pelo ESCMID indica que os hospitais, que têm implementado políticas e comissões de terapêutica e antibióticos, têm consumos anuais de antibióticos mais baixos do que os hospitais que não tem grupos de estudos. A análise foi feita por classes de antibióticos e segundo a média de antibióticos por DDD e revelou que mais de um quinto dos Hospitais Universitários Europeus não têm

comissões de antibióticos nem *guidelines* implementadas (Bruce *et al.*, 2009). Este estudo sugere também que os hospitais da Europa do Norte têm um maior controlo na quantidade de antibióticos usados, sendo isto refletido no baixo número de penicilinas e inibidores das β -lactamases prescritos. Relativamente à Europa do Sul e Ocidental, esta revelou ser a zona onde o consumo de C3G e carbapenemes é maior (Bruce *et al.*, 2009).

2. Análise geral do consumo de antibióticos em Portugal

Em Portugal, segundo a DGS, 9,8% dos antibióticos consumidos foram para tratar infeções adquiridas no hospital (ver figura 12), número um pouco superior ao estimado pelo ESAC de cerca de 6% (ver anexo 1). No entanto, tal como referido anteriormente os valores apresentados relativamente a Portugal estão subvalorizados porque apenas representam hospitais públicos. A maior percentagem de antibióticos foi administrada nos períodos de 4 a 7 dias ou 9 a 14 dias após o internamento, sendo estes períodos os que registaram uma maior taxa de infeções (ver gráfico 3).

Indicação do Antibiótico	Nº de doentes	Nº de AM
Intenção terapêutica	5590 - 30,7% (30,0-31,3)	7747 - 70,6%
• de IH	1788 - 9,8% (9,4-10,3)	4806
• de Inf.Comunidade	3543 - 19,4% (18,9-20,0)	2582
• de outra IACS	259 - 1,4% (1,3-1,6)	359
Profilaxia Cirúrgica	1759 - 21,2%	1999 (18,2%)
• Uma dose	326	349
• 24h	303	319
• Mais de um dia	1130 - 64,2%	1329
Profilaxia médica	627 (13,6%)	834 (7,6%)
• Outras indicações	105	168
• Indicação não identificada	180	210
• Indicação omissa	12	14
Total	8274	10972

Figura 13 - Indicação para o uso de antibiótico e as respetivas percentagens e número de doentes (retirado de Direção Geral de Saúde, 2013)

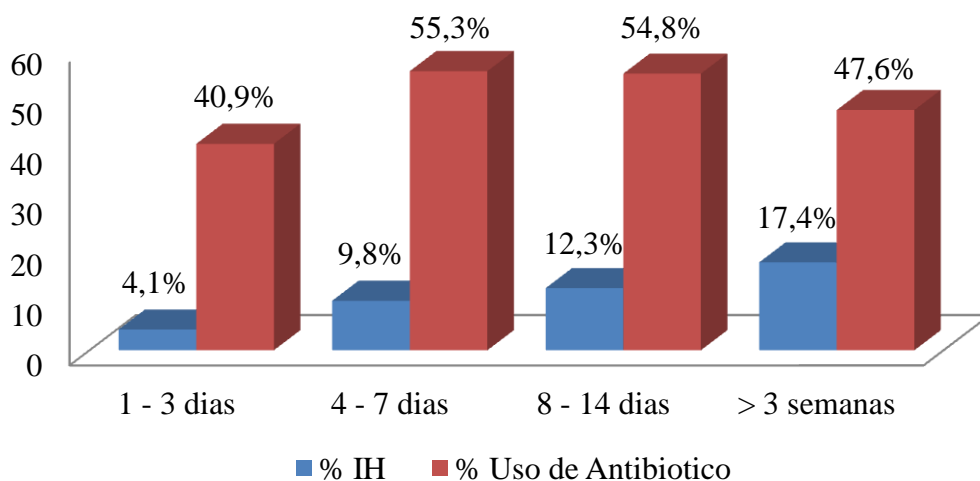


Gráfico 3 - Taxa de infeção hospitalar e uso de antibiótico por tempo de internamento nos hospitais Portugueses (Retirado de: Prevalência de infeção adquirida no hospital e do uso de antimicrobianos nos hospitais Portugueses – Inquérito 2012)

3. Análise por classes terapêuticas

Os dados apresentados no anexo 4, referentes ao ano de 2010, estão expressos em DDD por 1000 habitantes/dia. Relativamente às tetraciclinas, o consumo variou desde 0,6% no Luxemburgo a 11,7% na Holanda. Quanto às penicilinas, França, Bélgica e Suécia registaram uma percentagem superior a 50%. Como contraste a Finlândia registou apenas o consumo de 9% desta classe de antibióticos, podendo esta percentagem baixa ser justificada pelo facto de este país registar a percentagem mais elevada (66,6%) no consumo de cefalosporinas e outros β -lactâmicos. Os antibióticos β -lactâmicos (Penicilinas, Cefalosporinas e outros) representam um terço do consumo total de antibióticos nos hospitais Europeus. Malta registou o maior consumo de sulfonamidas e trimetoprim (6,2%) e de macrólidos, lincosamidas e estreptograminas (14,5%). Em oposto, a Bulgária registou uma percentagem de 0,6% e a Finlândia uma percentagem de 2,6% respetivamente. Quanto às quinolonas, estas atingiram uma percentagem de consumo máximo de 20,9% na Hungria a mínimo de 5,8% na Finlândia.

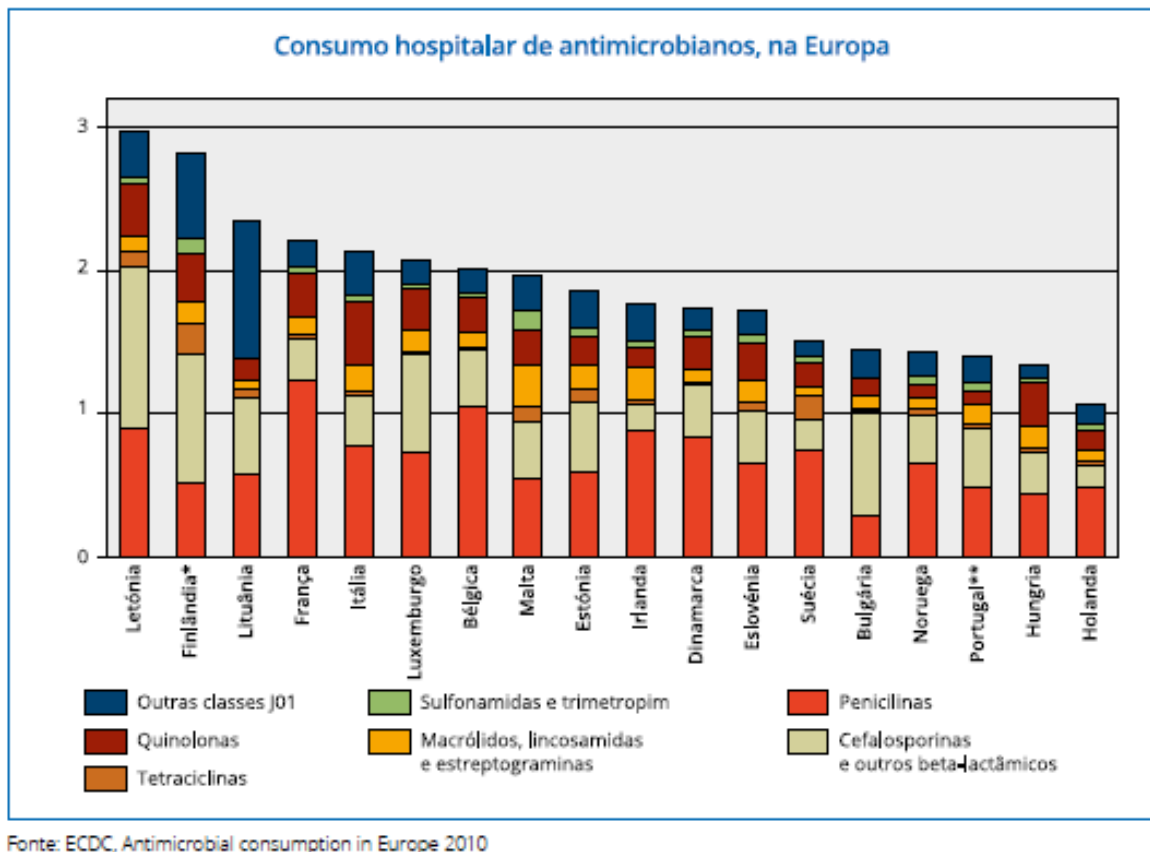


Figura 14 – Consumo hospitalar por classes de antibióticos na Europa (retirado de adaptado de Direção Geral de Saúde, *Portugal - Controlo de infeções e de resistência aso antimicrobianos em números*, 2013)

4. Prescrição antibiótica: A causa do aparecimento de resistências?

Políticas atualmente implementadas encorajam a utilização dos antibióticos de uma forma homogénea, estando apenas disponíveis um número limitado de opções terapêuticas que podem ser prescritas. Contudo, esta questão não é clara, havendo estudos que revelam o contrário. Segundo *Gould* (2009) estas políticas podem diminuir custos, contudo não são a melhor opção para diminuir o aparecimento de resistências, afirmando que “uma terapêutica combinada e diversificada é a melhor maneira de diminuir o desenvolvimento de resistências”. *Sandiumenge et al.* partilha da mesma opinião, afirmando que a melhor medida de proteção para o desenvolvimento de resistências hospitalares é uma utilização heterogénea dos antibióticos (*Sandiumenge et al.*, 2006). Contudo o uso de terapias combinadas vai aumentar a exposição da flora bacteriana normal a mais antibióticos e poderá agravar o problema (*Gould*, 2009).

Apesar da pouca clareza sobre a diversidade antibiótica que leva a um melhor prognóstico para o doente, é claro que mais de 50% dos antibióticos utilizados a nível hospital não são os apropriados (Hulscher *et al.*, 2010).

A instituição de uma terapêutica empírica, ou seja, de uma terapêutica que cobre um amplo espectro de bactérias, que são a causa mais provável da infeção, é essencial para diminuir o risco de mortalidade e morbilidade de doentes com um IH e deve ser implementada o mais inicialmente possível. Contudo, a escolha dos antibióticos pode não ser a mais correta, tanto devido às infeções provocadas por estirpes resistentes, como por o microrganismo causador da infeção não estar coberto pelo espectro de ação dos antibióticos em questão (Niederman, 2006).

Estima-se que cerca de 50% de toda a prescrição antibiótica ao nível hospitalar seja para efeito profilático, ou seja, uso de antibióticos antes, durante, ou depois de um diagnóstico, terapia, ou procedimento cirúrgico para prevenir complicações infecciosas (Hedrick, Smith, Gazoni, & Sawyer, 2007). Na Europa, entre 2011 e 2012, 16,3% das prescrições foram como profilaxia cirúrgica (European Centre for Disease Prevention and Control, 2012c).

A profilaxia de infeções é principalmente realizada no pré-operatório para prevenir infeções do local cirúrgico ou infeções secundárias ao procedimento cirúrgico, tais como bacteriémias. Quando se refere a profilaxia pré-cirúrgica, esta deve ser administrada em dose única ou durante 60 minutos antes da primeira incisão, exceto se o antibiótico administrado for a vancomicina, em que é necessário uma administração em perfusão contínua e deve ser iniciada entre 60-120 minutos antes do início da cirurgia (Crawford, Rodvold, & Solomkin, 2012; Bratzler *et al.*, 2013). Ressalva-se outra exceção em doentes obesos, em que a dose administrada tem que ser relativamente superior, e que obrigatoriamente requererá um maior tempo de administração (Crawford *et al.*, 2012).

Quando se refere à profilaxia pós-cirúrgica, a duração da profilaxia deve ter em conta a presença de cateteres intravasculares ou drenos. As recomendações para este tipo de profilaxia é dose única ou administração de antibiótico durante um período máximo de

24h, mas deve ser analisada consoante os fatores de risco mencionados (Bratzler *et al.*, 2013).

Das prescrições antibióticas nos hospitais europeus, com esta finalidade, 25% foram administrados num período menor a 24 horas, 15,8% foram administrados num período de 24 horas e cerca de 59,2% foram administrados por mais de um dia (European Centre for Disease Prevention and Control, 2012c). Em Portugal (ver figura 12) sucede-se o mesmo panorama. Cerca de 21% do total de antibióticos consumidos foram com a finalidade de profilaxia cirúrgica e destes, 64% foram administrados por mais de 24 horas (Direção Geral de Saúde, 2013c). Estes dados demonstram que a profilaxia cirúrgica é realizada de maneira errada. Isto contribui, sem dúvida, para o aumento das resistências, pois o doente vai ter uma exposição prévia, por períodos de tempo muito superiores ao desejável.

Os glicopeptídeos, mais concretamente a vancomicina, tem sido frequentemente recomendada devido ao aumento da prevalência de estirpes de MRSA em ambiente hospitalar, (Hedrick *et al.*, 2007), podendo ser administrada isoladamente ou em combinação com outros antibióticos como a cefazolina (Crawford *et al.*, 2012). Contudo, a utilização profilática da vancomicina com uso profilático é controversa. Um estudo realizado por Finkelstein *et al.* revelou taxas semelhantes de infeções do local cirúrgico em doentes a receber vancomicina e em doentes que recebiam cefazolina como profilaxia. Para além disso, a vancomicina é um antibiótico com uma margem terapêutica estreita e é necessário uma monitorização da função renal dos doentes muito rigorosa para garantir que se mantém estáveis. Vários outros estudos revelam uma relação direta entre o uso de vancomicina como terapêutica profilática e a ocorrência de crises hipotensivas nos doentes. Não menos importante é a emergência de estirpes de *Enterococcus* e de *S. aureus* resistentes à vancomicina (Finkelstein *et al.*, 2002; Hedrick *et al.*, 2007).

A vancomicina tem um espetro que não inclui bactérias de Gram-negativo e que tem revelado ter uma fraca atividade contra *S. aureus* sensíveis à meticilina (Crawford *et al.*, 2012). Em alguns tipos de cirurgias, como por exemplo cirurgias abdominais, pode haver infeções provocadas pela flora intestinal do doente, que inclui bactérias de Gram-negativo, que ficam completamente descobertas se o antibiótico profilático utilizado for a vancomicina.

O estudo do ARPAC da Comissão Europeia revelou que cerca de 84% dos hospitais têm recomendações sobre a profilaxia cirúrgica, 80% têm uma lista de procedimentos onde esta profilaxia é indicada, sendo que as principais recomendações contêm informação como, antibiótico de primeira escolha, escolhas alternativas, profilaxia com dose única, administração duas horas antes do início da cirurgia, dosagem, via de administração, entre outras (Bruce *et al.*, 2009).

CAPÍTULO 7 - Análise fármaco-económica dos custos associados ao tratamento de algumas infeções por bactérias resistentes aos antibióticos

“Existe uma relação positiva entre a saúde de uma nação e a sua prosperidade económica” (Smith, Yago, Millar, & Coast, 2005).

1. Análise geral

Como é do conhecimento geral, uma das principais limitações do tratamento com antibióticos é o aumento das taxas de resistências, tal como já foi mencionado no início desta dissertação, levando a um aumento do número de mortes, um aumento de comorbilidades, aumento do tempo de internamento, necessidade de administração de novos antibióticos e à realização de outros testes laboratoriais. Os custos avaliam-se segundo os *outcomes* que o hospital e o sistema de saúde em questão é obrigado a assumir e tem um impacto económico associado, devido às grandes despesas de saúde que origina (Rubio-Terrés *et al.*, 2012). Contudo, a taxa de infeções varia muito de país para país, logo os custos também são muito variáveis (*World Health Organization*, 2004).

A relação custo-eficácia do tratamento de infeções bacterianas com antibióticos depende de diversos fatores, desde fatores relacionados com o próprio doente, como as características da infeção, até fatores externos, como financiamentos e implementação de diretrizes (Simoens, 2011). Os fatores mais significativos são o tempo de permanência no hospital, as horas de ventilação necessárias e o tempo de tratamento numa UCI ou a necessidade de isolamento do doente. (Wilke, 2010). O conhecimento da relação entre o custo e a eficácia dos antibióticos é de extrema importância, contribuindo essencialmente no desenvolvimento de novas políticas eficazes no controlo de resistências e redução das infeções adquiridas durante o internamento. Segundo *Simoens*, “a resistência aos antibióticos pode ter um impacto significativo nos custos e nos resultados do tratamento”(Simoens, 2011). Segundo o ECDC em 2007, mais de 2,5 milhões de dias de internamento e mais de 900 milhões de euros de custos

para os hospitais eram associados às infeções adquiridas por bactérias resistentes a antibióticos (European Centre for Disease Prevention and Control, 2009).

Vários estudos têm sido realizados no sentido de contabilizar as despesas, mas os métodos usados têm sido muito variáveis, por períodos de tempo curtos, sem terem em conta a mortalidade após alta hospitalar e o custo da mortalidade total (durante o internamento e após alta) (Gould, 2006).

Em 2007, o ECDC, através do EARSS, avaliou os encargos económicos dos anos mais recentes, considerando os custos de saúde diretos e indiretos, a diminuição de produtividade por ausência laboral devida à doença ou por morte prematura, incluindo doentes internados e em ambulatório. Através de dados obtidos pela Comissão Europeia no ano de 2007, estima-se que a média de custo diário num hospital da UE é de 366 €. A perda de produtividade devido à ausência dos doentes no local de trabalho teve um custo de 150 milhões de euros, e os custos por morte prematura ascenderam aos 450 milhões de euros, sendo que na totalidade os encargos económicos ascenderam a mais de 1,5 biliões de euros (*European Centre for Disease Prevention and Control*, 2009)

2. Análise dos custos associados a bactérias multirresistentes

2.1. MRSA

As infeções por MRSA levam a um grande gasto de recursos. Este gasto está associado ao internamento do doente, envolvendo desde um prolongamento do internamento, ao uso de recursos e ao isolamento do doente; à sobrevivência do paciente, que implica um uso prolongado de antibióticos e de outro tipo de medicação, ao tempo de recuperação em casa e à impossibilidade de exercer a sua atividade laboral; e à morte do doente. (Rubio-Terrés, Garau, Grau, & Martinez-Martinez, 2010). Segundo Rubio-Terrés *et al.*, um episódio de bacteriémia causada por MRSA tem um custo médio de 11 044 € em Espanha. Comparando os custos de bacteriémias provocadas por MRSA e MSSA em 366 doentes (121 MRSA e 245 MSSA) de 27 hospitais espanhóis, concluiu-se que existe um aumento de custos no tratamento de bacteriémias provocadas por MRSA que pode variar desde 293€ a 5188€. Os recursos utilizados, o tempo de tratamento antibiótico (3,1 dias adicionais), o tempo de internamento (2,2 dias adicionais), o

recurso a meios de diagnóstico e a taxa de admissão nos cuidados intensivos foram sempre superiores em doentes com bacteriémias provocadas por estirpes resistentes (Rubio-Terrés, Garau, Grau, & Martinez-Martinez, 2010).

No Reino Unido o custo de um surto de infeções por HA-MRSA num hospital atingiu as 403 600 Libras (o que equivale aproximadamente 478 319 euros), em que a parcela maior de despesa foi a necessidade de isolamento dos doentes infetados atingindo as 303 600 libras (mais de 379 803 euros). Em termos de custos para a sociedade, avalia-se que haja uma perda económica social entre 3 a 11 biliões de libras por ano devido a infeções causadas por MRSA (Gould, 2006).

2.2. *Clostridium difficile*

Relativamente ao *C. difficile*, segundo Wiegand *et al.* a mortalidade atingiu os 2% em França e os 47% no Reino Unido, sendo que desde 1999 até 2004, a incidência desta infeção aumentou mais do dobro. O tempo de permanência no hospital foi entre 8 dias na Bélgica a 27 dias no Reino Unido. Note-se que a razão pela qual os números relacionados com o Reino Unido são tão elevados em comparação com outros países é porque desde 2004 é obrigatório reportar os casos diagnosticados. Contudo, programas de vigilância estão a emergir e a crescer em países como Espanha e Polónia (Wiegand *et al.*, 2012).

A terapêutica indicada no caso de infeções por *C. difficile* varia consoante a gravidade da infeção sendo o metronidazol e a vancomicina os dois fármacos de eleição. Um estudo recente realizado em Espanha verificou que os casos de fracasso terapêutico atingem cerca de 14,2% e 22,4% respetivamente, e os casos de recorrência atingiam 27,1% e 24,0% respetivamente. Esta ineficácia terapêutica contribui para um aumento dos custos associados para o Sistema Nacional de Saúde tenha sido entre 22,9 a 45 milhões de euros, estando mais de 95% deste custo associado ao prolongamento do tempo de internamento. Analisados os custos por episódio, estimou-se que este seja de 3.091€ no caso de primeira infeção, sendo no caso de recorrência o custo ainda superior, podendo atingir os 5.916€ (Asensio, Bouza, Grau, Rubio-Rodriguez, & Rubio-Terrés, 2013).

2.3. *Acinetobacter baumannii*

Em França, os custos de dois surtos provocados por *A. baumannii* num hospital, em 2006 e 2009, foram analisados. Em ambos os surtos os doentes infetados estavam admitidos na UCI ou tinham sido recentemente transferidos da UCI para outras unidades. Em 2006, os isolados de *A. baumannii* revelaram ser resistentes a múltiplos antibióticos, à exceção da Colistina e do imipenem. No surto seguinte os isolados também eram multirresistentes (com resistência ao imipenem) e revelam-se sensíveis à tobramicina, amicacina e colistina. Os custos deveram-se, essencialmente, às medidas reforçadas de descontaminação, às despesas do laboratório devido à pesquisa de *A. baumannii* no trato gastrointestinal dos doentes e às pesquisas ambientais realizadas. Foi também tido em conta a perda de rendimento por fecho da UCI e da unidade de cuidados intermédios e pela não admissão de novos doentes durante os surtos. Em 2006 houve, no total, 20 doentes colonizados e a duração do surto foi de 152 dias. Em 2009 houve apenas 7 doentes colonizados e a duração do surto foi de 25 dias. Esta diferença reflete-se nos custos que o hospital teve nos dois diferentes anos. Estimou-se que em 2006, o custo total foi de 536 325€ (23 485€ de custos diretos e 515 840€ de perda de rendimentos) e em 2009, o custo total foi de 202 214€ (6441€ de custos diretos e 195 773€ de perda de rendimentos) (Ayraud-Thévenot S. *et al.*, 2012).

2.4. Análise de custo-efetividade de novos antibióticos

Duas novas classes de antibióticos foram introduzidas no mercado, desde o ano de 2000. Isto evidência uma enorme discrepância entre a necessidade de tratar infeções resistentes à maioria das classes de antibióticos e à não existência de novas moléculas que maximizem o potencial de tratamento e que promovam a cura (Bassetti *et al.*, 2013).

Um estudo realizado indica quais são os antibióticos com uma melhor relação custo-efetividade para o tratamento de determinadas infeções: linezolida no tratamento de infeções de pele e de tecidos moles complicadas e na pneumonia adquirida no hospital; doripenem no tratamento de pneumonias em substituição do imipenem e a daptomicina (DAP) no tratamento de bacteriémias, podendo ser uma opção, com uma viabilidade

muito elevada em termos de custo efetividade relativamente à vancomicina (Wilke, 2010).

Relativamente à linezolida, antibiótico com particular interesse no tratamento de infeções por MRSA, a diminuição de custos está relacionada com a diminuição do tempo de internamento, pois este antibiótico pode ser administrado por via intravenosa ou via oral, dando a possibilidade de continuar o tratamento fora do ambiente hospitalar (Wilke, 2010). A disponibilidade de medicação antibiótica oral é uma variável muito importante na redução de custos, diminuindo assim o trabalho de enfermagem na administração do fármaco, na manutenção do cateter e na diminuição dos gastos em materiais.

A daptomicina tem como espectro de ação os cocos de Gram-positivo e é utilizada no tratamento de bacteriémias, endocardites e infeções da pele e dos tecidos moles. Tal como a linezolida, a sua relação com a diminuição dos custos do tratamento está relacionada com a diminuição do tempo de internamento, ou neste caso, a transferência do doente da UCI para outras unidades do hospital (Wilke, 2010). Contudo, este antibiótico apenas está disponível para administração IV (Novartis, 2011).

Um estudo espanhol realizou uma análise fármaco-económica da utilização de DAP e vancomicina em bacteriémias provocadas por *S. aureus*, evidenciando taxas de cura maiores com a utilização do DAP. Esta evidência não se revelou estatisticamente significativa, contudo, o impacto económico foi evidente, havendo uma redução de 367 € quando o tratamento era realizado com DAP (Rubio-Terrés *et al.*, 2012).

Ao contrário do esperado, a administração precoce deste tipo de antibióticos no tratamento dos doentes não constitui um aumento de custos, revelando ser mais custo-efetivo e proporcionando uma maior economia dos recursos monetários. Os custos reais diários do fármaco não afetam significativamente os custos globais de um tratamento, contudo na maioria das situações são estes custos os primeiros a serem analisados, pois, são os que estão mais facilmente disponíveis (Wilke, 2010).

O doripenem é um carbapenem bastante utilizado na Europa no tratamento de pneumonias adquiridas ao nível hospitalar, mais concretamente na PAV, tendo atividade contra MRSA e *Streptococcus* (Bassetti *et al.*, 2013). Apesar da análise custo-efetividade não se ter revelado a melhor no estudo realizado por Wilke *et al.*, o doripenem evidenciou um efeito sinérgico quando associado à colistina, sendo ativo no tratamento de infeções provocadas por *K. pneumoniae* produtores de carbapenemases. (Bassetti *et al.*, 2013)

CAPÍTULO 8 - Políticas de controlo de infeções hospitalares e das resistências bacterianas

A redução da utilização de um antibiótico leva a que a utilização de um antibiótico diferente aumente. Esta redução parcial no consumo dos antibióticos, não só não resolve o problema das resistências de determinada bactéria a um certo antibiótico, como origina o aparecimento de mais formas de resistência (Gould, 2009). *Gould et al.* (2009) defende que a diminuição das resistências passa por uma redução no consumo total de todos os antibióticos. Uma política de prevenção e de controlo passa sempre pela vigilância, quer ao nível regional, nacional, como Europeu (Jurke, Kock, *et al.*, 2013).

Esta vigilância contínua das infeções hospitalares e das suas taxas de resistências já provou ser essencial como medida de combate a esta ameaça pública.

O tipo de medida “*search and follow*” desenvolvidas pelos hospitais Holandeses tem mantido os níveis de infeções e resistências num nível mínimo durante as últimas décadas. Esta medida compreende a implementação de rastreio de fatores de risco logo na admissão do doente ao hospital, como a deteção de indivíduos portadores de MRSA, e a sua posterior erradicação, envolvendo isolamento dos doentes, descolonização e precauções para evitar a transmissão (Jurke, Kock, *et al.*, 2013).

A Alemanha, em 2007, implementou um programa semelhante de estratégias de avaliação de doentes de risco, através da cooperação com a Holanda (*EUREGIO MRSA-net and EuroSafety Health-net*) em 47 hospitais, incluindo precauções de transmissão de infeções. Observou-se uma diminuição significativa, principalmente após o segundo ano, da incidência de infeções hospitalares por MRSA de 0,13 casos/1000 habitantes/dia em 2007 para 0,08 casos/1000 habitantes/dia em 2011 (Jurke, Kock, *et al.*, 2013).

Um estudo realizado em Espanha revelou que 92% dos hospitais, que responderam a esta investigação, apresentavam programas de controlo de infeção internos com *guidelines* e recomendações escritas sobre uma variedade de possíveis intervenções, contudo o nível de cumprimento de alguns desses procedimentos revelou-se bastante inferior ao espectável, como é visível na tabela 10 (Sánchez-Payá *et al.*, 2009).

Tabela 9 - Percentagem de processos de controlo de infeção em 218 hospitais Espanhóis (adaptado de: *Sánchez-Payá, et al., Nosocomial infection surveillance and control: current situation in Spanish hospitals, 2009*)

Procedimentos	Recomendações escritas	Nível de cumprimento
Higienização das mãos	97,2%	34,5%
Esterilização, desinfeção e limpeza	98,6%	33,0%
Seleção dos antibióticos	66,0%	24,7%
Preparação pré-operatória do doente	87,1%	27,9%
Profilaxia Cirúrgica	89,2%	40,8%
Controlo de infeção nos profissionais de saúde	75,5%	26,9%

É evidente a partir deste estudo, que os níveis de cumprimento de diversas recomendações é significativamente baixo nos hospitais Espanhóis. Uma análise mais profunda ao nível dos hospitais Europeus seria de extrema relevância, podendo ser uma primeira intervenção no controlo de infeções, principalmente nos hospitais que demonstrassem níveis de cumprimentos baixos.

Para a implementação de programas de controlo de infeções, os diversos Sistemas de Saúde Europeus e os diversos hospitais necessitam de ter um determinado orçamento que cubra os custos que estes programas envolvem. Uma maneira de controlo de MRSA ao nível hospitalar seria a deteção precoce de doentes portadores de MRSA, e proceder à sua descolonização. Um estudo no Reino Unido mostrou que o custo do programa seria 7 500 libras (aproximadamente 9 000 euros) (incluído 6000 libras para o *screening* de MRSA), e que já contabilizando este custo havia uma poupança de cerca de 187 500 libras por ano (mais de 222 mil euros) (Gould, 2006).

O número de profissionais especializados em prevenção e controlo de infeções nas unidades hospitalares dos diversos países Europeus, de um modo geral, está bastante aquém do que seria desejável. Relativamente a enfermeiros especializados em controlo de infeções, apenas os países da Europa do Norte apresentam uma média de 1,25 enfermeiros por 250 camas. Portugal, está longe destes números satisfatórios

apresentados pela Europa do Norte, tendo apenas entre 0,5 a 0,75 enfermeiros por 250 camas. Quando se avalia o número de médicos com a mesma especialidade, este número apresenta-se ainda mais baixo, atingindo uma média próxima de zero em Países como Portugal, Letónia, Lituânia, Luxemburgo e Eslováquia (European Centre for Disease Prevention and Control, 2012c). Estes números são confirmados pelo relatório da DGS “Portugal – Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos em números – 2013”. Este conclui que o número de profissionais de saúde “alocado às tarefas de controlo de infeção e de assistência à prescrição antibiótica nas unidades de saúde” é claramente insuficiente e inferior à média europeia (Direção Geral de Saúde, 2013c).

Estes números dramáticos demonstram que, até ao momento, tem-se enfrentado este problema com o menor número de recursos humanos possível. É evidente que o aumento de profissionais, não só de médicos e enfermeiros, mas também de Farmacêuticos e Microbiologistas especialistas em infeções, requer um esforço económico enorme por parte dos Hospitais e dos Sistemas de Saúde.

É necessário a uniformização das Comissões de Controlo de Infeção e as Comissões de Antibióticos na maioria dos hospitais Portugueses, sendo que na maior parte dos hospitais as primeiras estão sob a responsabilidade das Direções Clínicas, e as segundas sob a responsabilidade das Comissões de Farmácia e Terapêutica. A articulação entre as duas é essencial para que se combata internamente um problema que está profundamente interligado (Direção Geral de Saúde, 2013c).

CAPÍTULO 9 - Conclusão

Conhecer as potencialidades, as limitações e os principais riscos que se corre, no tratamento individualizado de doentes, é essencial para o correto uso dos antibióticos (Hulscher *et al.*, 2010).

Apesar de haver grandes variações no peso das infeções consoante a região geográfica, o tipo de hospital, de bactéria e de antibiótico usado, é evidente que neste momento, a segurança do doente é posta em causa a cada dia que passa num hospital. As políticas implementadas com o objetivo de proteção da saúde pública têm sido claramente ineficazes nos últimos anos.

O nível de consciencialização sobre a temática das infeções hospitalares e das resistências aos antibióticos está a aumentar significativamente, refletindo-se no aumento de pro-atividade das diversas entidades nacionais e internacionais, e na implementação de sistemas de vigilâncias que se têm mostrado extremamente úteis para a adoção de novas políticas. Contudo, ainda há um longo caminho a percorrer juntos dos profissionais de saúde, exigindo sempre uma postura séria e responsável perante a realidade. Por mais políticas de controlo e vigilância implementadas, se a prescrição, a dispensa e a administração/toma dos antibióticos não for feita com peso, conta e medida, seguindo *guidelines* já implementadas, o aumento e a promoção das resistências irá continuar, contribuindo para o aumento de morbilidade e mortalidade nos hospitais associados às infeções bacterianas.

As infeções e as resistências hospitalares caminham em paralelo com as da comunidade, havendo constantes transferências de um meio para outro. Infeções provocadas por determinadas bactérias nos hospitais em anos anteriores já estão presentes na comunidade e vice-versa.

Estima-se que cerca de 20% das IH podem ser prevenidas com a implementação de programas de controlo de infeção e de vigilância epidemiológica eficazes (*European Centre for Disease Prevention and Control*, 2012c).

Segundo a DGS “Portugal é o país europeu com mais elevada taxa MRSA e está entre os países com uma taxa elevada de *E. faecium* resistentes à vancomicina, de *E. coli* resistente às quinolonas e de *Acinetobacter* com resistência extensiva e apenas suscetível à colistina”. No sentido de contrariar estes dados, a DGS deixa algumas recomendações extremamente importantes, nomeadamente: a implementação de novas medidas interventivas de caráter obrigatório e sua auditoria posterior – garantindo assim que estão implementadas e a ser seguidas -, o aumento do financiamento das unidades de saúde para que seja possível a presença de profissionais de saúde especialistas na área da infeção hospitalar, o aumento da responsabilidade das comissões hospitalares, a implementação do carácter de obrigatoriedade da participação em estudos de vigilância epidemiológica e a implementação de “programas de assistência à prescrição antibiótica” – com o intuito de diminuir o número de antibióticos prescritos (Direção Geral de Saúde, 2013c).

É incontestável que a implementação de medidas mais ativas e eficazes implica um gasto de recursos económicos, tanto para os hospitais como para o Serviço Nacional de Saúde. Seria importante uma análise económica dos custos acrescidos, que as infeções hospitalares provocadas por bactérias resistentes aos antibióticos têm nos hospitais portugueses e relacionar estes com os custos estimados para a implementação das diversas estratégias.

BIBLIOGRAFIA

- Asensio, A., Bouza, E., Grau, S., Rubio-Rodriguez, D., & Rubio-Terrés, C. (2013). Coste de la Diarrea asociada a *Clostridium Difficile* en España. *Rev Esp Salud Pública*, 87, 25–33.
- Ayraud-Thévenot S., Huart, C., Mimos, O., Taouqi, M., Laland, C., Bousseau, A., & Castel, O. (2012). Control of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreaks in an intensive care unit: feasibility and economic impact of rapid unit closure. *Journal of Hospital Infection*, 82(4), 290–292.
- Bassetti, M., Merelli, M., Temperoni, C., & Astilean, A. (2013). New antibiotics for bad bugs: where are we? *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. doi:10.1186/1476-0711-12-22
- Bauer, M P, Kuijper, E. J., & van Dissel, J. T. (2009). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clinical Microbiology and Infection*, 15(12), 1067–79. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.03099.x
- Bauer, Martijn P, Notermans, D. W., van Benthem, B. H. B., Wilcox, M. H., Monnet, D. L., van Dissel, J. T., & Kuijper, E. J. (2011). *Clostridium difficile* infectio in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*, 377, 63–73.
- Bradford, P. A. (2001). Extended-Spectrum β -Lactamases in the 21st Century: Characterization , Epidemiology , and Detection of This Important Resistance Threat Extended-Spectrum β -Lactamases in the 21st Century: Characterization , Epidemiology , and Detection of This Importa. *Clinical Microbiology Reviews*, 933–951. doi:10.1128/CMR.14.4.933
- Bratzler, D. W., Dellinger, E. P., Olsen, K. M., Perl, T. M., Auwaerter, P. G., Bolon, M. K., ... Weinstein, R. a. (2013). Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *American Journal of Health-System Pharmacy (AJHP): Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 70(3), 195–283. doi:10.2146/ajhp120568
- Bratzler, D. W., & Houck, P. M. (2005). Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *American Journal of Surgery*, 189(4), 395–404. doi:10.1016/j.amjsurg.2005.01.015
- Bruce, J., Mackenzie, F. M., Cookson, B., Mollison, J., Meer, J. W. M. Van Der, Krcmery, V., ... Steering, A. (2009). Antibiotic stewardship and consumption: findings from a pan-European hospital study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, (August), 853–860. doi:10.1093/jac/dkp268
- Burgmann, H., Hiesmayr, J. M., Savey, A., Bauer, P., Metnitz, B., & Metnitz, P. G. H. (2010). Impact of nosocomial infections on clinical outcome and resource consumption in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 36, 1597–1601. doi:10.1007/s00134-010-1941-2

- Caini, S., Hajdu, A., Kurcz, A., & Borocz, K. (2013). Hospital-acquired infections due to multidrug-resistant organisms in Hungary, 2005-2010. *Euro Surveillance*, 18(2), 2005–2010. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23324427>
- Charles, M. P., Easow, J. M., Joseph, N. M., Ravishankar, M., Kumar, S., & Sivaraman, U. (2013). Aetiological agents of ventilator-associated pneumonia and its resistance pattern - a threat for treatment. *The Australasian Medical Journal*, 6(9), 430–4. doi:10.4066/AMJ.2013.1710
- Cholley, P., Hocquet, D., & Alauzet, C. (2010). Hospital outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* producing extended-spectrum oxacillinase OXA-19. *Journal of Medical Microbiology*, 59(Pt 7), 866–9. doi:10.1099/jmm.0.019364-0
- Commission decision of 22 December 1999 on the communicable diseases to be progressively covered by the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council. (2000), (4), 1998–2001.
- Corey, G. R. (2009). *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: definitions and treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 48 Suppl 4(Suppl 4), S254–9. doi:10.1086/598186
- Council Recommendation of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. (2009). *Official Journal of the European Union*, 151(1982), 1–6.
- Crawford, T., Rodvold, K. a, & Solomkin, J. S. (2012). Vancomycin for surgical prophylaxis? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 54(10), 1474–9. doi:10.1093/cid/cis027
- De Bentzmann, S., & Plésiat, P. (2011). The *Pseudomonas aeruginosa* opportunistic pathogen and human infections. *Environmental Microbiology*, 13(7), 1655–65. doi:10.1111/j.1462-2920.2011.02469.x
- De Kraker, M. E. a, Davey, P. G., & Grundmann, H. (2011). Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS medicine*, 8(10), e1001104. doi:10.1371/journal.pmed.1001104
- Dhariwal, A., & Tullu, M. (2013). Colistin: Re-emergence of the “forgotten” antimicrobial agent. *Drug Review*, 59(3), 208–215.
- Dijkshoorn, L., Nemec, A., & Seifert, H. (2007). An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nature reviews. Microbiology*, 5(12), 939–51. doi:10.1038/nrmicro1789
- Direção Geral de Saúde. (2002). *Rede de Referência Hospitalar de Medicina Física e de Reabilitação*. Retrieved from <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006180.pdf>

- Direção Geral de Saúde. (2007). *Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Infecção Associada aos Cuidados de Saúde*.
- Direção Geral de Saúde. (2010). *Vigilância Epidemiológica das Infecções Nosocomiais da Corrente Sanguínea* (pp. 1–15).
- Direção Geral de Saúde. (2013a). *Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistências aos Antimicrobianos Orientações Programáticas*. Retrieved from www.dges.pt
- Direção Geral de Saúde. (2013b). *Norma 004/2013 - Vigilância Epidemiológica das Resistências aos Antimicrobianos* (pp. 1–9). Retrieved from <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas.aspx?v=0d92ed9e-442b-4e14-bf99-99a43fccf732>
- Direção Geral de Saúde. (2013c). Relatório do Programa Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos. Retrieved from <http://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-controlo-da-infecao-e-resistencia-aos-antimicrobianos-em-numeros-2013.aspx>
- Direção Geral de Saúde - Departamento da Qualidade na Saúde. (2009). *Programa Nacional de Prevenção de Resistências aos Antimicrobianos*.
- Direção Geral de Saúde - Departamento de Qualidade na Saúde. (2013). *Prevalência de infeção adquirida no hospital e do uso de microbianos nos hospitais Portugueses - Inquérito 2012*.
- Espadinha, D. et al. (2013). Extensive Dissemination of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) between the Hospital and the Community in a Country with a High Prevalence of. *PLoS ONE*, 8(4), 1–8.
- European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. (2008). *EARSS Annual Report 2008 - On going surveillance of S. Pneumoniae, S. aureus, E. faecium, K. pneumoniae, P. aeruginosa*.
- European Centre for Disease Prevention and Control. (n.d.). European Surveillance System (TESSy). Retrieved October 13, 2013, from <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/tessy/Pages/TESSy.aspx>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2009). *The bacterial challenge : time to react*. Stockholm.
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2010). *Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2010*.
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2011). *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011*.

- European Centre for Disease Prevention and Control. (2012a). *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-net)*. Stockholm.
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2012b). *EARS-Net Reporting Protocol*. Retrieved from <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2012c). *Point Prevalence Survey of Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use in European Acute Care Hospitals 2011-2012*.
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2013). *Each day, one in 18 patients in European hospitals has a healthcare-associated infection: ECDC estimates* (Vol. 46, pp. 10–11). Stockholm. Retrieved from http://www.ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DisForm.aspx?List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568&ID=718&RootFolder=%2Fen%2Fpress%2Fnews%2FLists%2FNews&Source=http%3A%2F%2Fwww%2Eecdc%2Eeuropa%2Eeu%2Fen%2Fhealthtopics%2FHealthcare-associated_infections%2FPages%2Findex%2Easpx&Web=86661a14-fb61-43e0-9663-0d514841605d
- Finkelstein, R., Rabino, G., Mashiah, T., Bar-El, Y., Adler, Z., Kertzman, V., & O. Cohen. (2002). Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cardiac surgery in the setting of a high prevalence of methicillin-resistant staphylococcal infections. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 123(2), 326–332.
- Goff, D. a. (2011). Antimicrobial stewardship: bridging the gap between quality care and cost. *Current opinion in infectious diseases*, 24 Suppl 1, S11–20. doi:10.1097/01.qco.0000393484.17894.05
- Gonçalves, K. J., Graziano, K. U., & Kawagoe, J. Y. (2012). Revisão sistemática sobre antisepsia cirúrgica das mãos com preparação alcoólica em comparação aos produtos tradicionais *. *Rev Esc Enferm USP*.
- Gordon, R. J., & Lowy, F. D. (2008). Pathogenesis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *Clinical Infection Disease*, 46(Suppl 5), 1–16.
- Gould, I. M. (2006). Costs of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and its control. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 28(5), 379–84. doi:10.1016/j.ijantimicag.2006.09.001
- Gould, I. M. (2009). Antibiotic resistance: the perfect storm. *International journal of antimicrobial agents*, 34 Suppl 3, S2–5. doi:10.1016/S0924-8579(09)70549-7
- Grigoryan, L. (2007). *Self - Medication with Antibiotics in Europe and its Determinants*.
- Harrison et al. (2002). *Harrison - Medicina Interna*. (McGraw-Hill, Ed.) (15^a ed.).

- Head, M. G., Fitchett, J. R., Cooke, M. K., Wurie, F. B., Atun, R., Hayward, A. C., ... Woodford, N. (2013). Systematic analysis of funding awarded for antimicrobial resistance research to institutions in the UK , 1997 – 2010. *Jornal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1–7. doi:10.1093/jac/dkt349
- Hedrick, T. L., Smith, P. W., Gazoni, L. M., & Sawyer, R. G. (2007). The appropriate use of antibiotics in surgery: a review of surgical infections. *Curr Probl Surg*, 44(10), 635–75. doi:10.1067/j.cpsurg.2007.06.006
- Holloway, K., & van Dijk, L. (2011). The world medicines situation 2011 - Rational use of medicines. *World Health Organization*.
- Hortal, J., Muñoz, P., Cuerpo, G., Litvan, H., Rosseel, P. M., & Bouza, E. (2009). Ventilator-associated pneumonia in patients undergoing major heart surgery: an incidence study in Europe. *Critical Care*, 13(3), R80. doi:10.1186/cc7896
- Huang, H., Flynn, N. M., King, J. H., Monchaud, C., Morita, M., & Cohen, S. H. (2006). Comparisons of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and hospital-associated MSRA infections in Sacramento, California. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(7), 2423–7. doi:10.1128/JCM.00254-06
- Hulscher, M., Grol, R., & Van der Meer, J. (2010). Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *The Lancet Infectious Diseases*, 10(3), 167–175.
- Jurke, A., Kock, R., Becker, K., Thole, S., Hendrix, R., Rossen, J., ... Friedrich, A. (2013). Reduction of the nosocomial meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* incidence density by a region-wide search and follow-strategy in forty German hospitals of the EUREGIO, 2009 to 2011. *Euro surveill*, 18(36), 1–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24079380>
- Jurke, A., Köck, R., Becker, K., Thole, S., Hendrix, R., Rossen, J., & Friedrich, A. W. (2013). Reduction of the nosocomial meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* incidence density by a region- wide search and follow-strategy in forty German hospitals of the EUREGIO , 2009 to 2011, 1–9.
- Karras, G., Giannakaki, V., Kotsis, V., & Miyakis, S. (2012). Novel antimicrobial agents against multi-drug-resistant gram-negative bacteria: an overview. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*, 3, 175–81.
- Knight, G. M., Budd, E. L., Whitney, L., Thornley, A., Al-Ghusein, H., Planche, T., & Lindsay, J. a. (2012). Shift in dominant hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (HA-MRSA) clones over time. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(10), 2514–22. doi:10.1093/jac/dks245
- Köck, R., Becker, K., Cookson, B., van Gemert-Pijnen, J. E., Harbarth, S., Kluytmans, J., ... Friedrich, a W. (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Euro surveill*, 15(41), 19688. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20961515>

- Kollef, M. H. (2013). Ventilator-associated complications, including infection-related complications: the way forward. *Critical Care Clin*, 29(1), 33–50. doi:10.1016/j.ccc.2012.10.004
- Mação, P., Lopes, J. C., Oliveira, H., Oliveira, G., & Rodrigues, F. (2013). Bactérias Multirresistentes Associadas aos Cuidados de Saúde num Hospital Pediátrico: Experiência de Cinco Anos. *Acta Médica Portuguesa*, 26(4), 385–391.
- Magiorakos, A., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., ... Hindler, J. F. (2011). bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance.
- Mangram, A., Horan, T., Pearson, ML; Silver, L., & Jarvis, W. (1999). Hospital Infection Control Practice Advisory Committee. Guideline for prevention of surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 20, 247–278.
- Meyer, E., Gastmeier, P., Weizel-Kage, D., & Schwab, F. (2012). Associations between nosocomial meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* and nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in 89 German hospitals. *The Journal of Hospital Infection*, 82(3), 181–6. doi:10.1016/j.jhin.2012.07.022
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfauer, M. A. (2006). *Microbiología médica*. (Elsevier, Ed.) (5ª Edição., pp. 228, 232).
- Niederman, M. S. (2006). Use of broad-spectrum antimicrobials for the treatment of pneumonia in seriously ill patients: maximizing clinical outcomes and minimizing selection of resistant organisms. *Clinical Infectious Diseases*, 42 Suppl 2(Suppl 2), S72–81. doi:10.1086/499405
- Novartis. (2011). Guia Posológico e Informação de Segurança - Cubicin (Daptomicina).
- Owens, C. D., & Stoessel, K. (2008). Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *The Journal of Hospital Infection*, 70, 3–10. doi:10.1016/S0195-6701(08)60017-1
- Ozorowski, T., Kawalec, M., Zaleska, M., Konopka, L., & Hryniewicz, W. (2009). The effect of an antibiotic policy on the control of vancomycin-resistant enterococci outbreak and on the resistance patterns of bacteria isolated from the blood of patients in a hematology unit. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 119(11), 712–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19920795>
- Pina, E., Ferreira, E., Marques, A., & Matos, B. (2011). Infecções associadas aos cuidados de saúde e segurança do doente. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 10, 27–39.
- Pitout, J. D. D. (2010). Infections with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Changing Epidemiology and Drug Treatment Choices. *Drugs*, 70(3), 313–333.

- Rattanaumpawan, P., Ussavasodhi, P., Kiratisin, P., & Aswapokee, N. (2013). Epidemiology of bacteremia caused by uncommon non-fermentative gram-negative bacteria. *BMC infectious diseases*, 13(1), 167. doi:10.1186/1471-2334-13-167
- Riou, M., Carbonnelle, S., Avrain, L., Mesaros, N., Pirnay, J.-P., Bilocq, F., ... Glupczynski, Y. (2010). In vivo development of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from the lower respiratory tract of Intensive Care Unit patients with nosocomial pneumonia and receiving antipseudomonal therapy. *International journal of antimicrobial agents*, 36(6), 513–22. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.08.005
- Roca, I., Espinal, P., Vila-Farrés, X., & Vila, J. (2012). The *Acinetobacter baumannii* OxyMoron: Commensal Hospital Dweller Turned Pan-Drug-Resistant Menace. *Frontiers in microbiology*, 3(April), 148. doi:10.3389/fmicb.2012.00148
- Rubinstein, E., & Keynan, Y. (2013). Vancomycin-resistant enterococci. *Critical care clinics*, 29(4), 841–52. doi:10.1016/j.ccc.2013.06.006
- Rubio-Terrés, C., Garau, J., Grau, S., & Martinez-Martinez, L. (2010). Cost of bacteraemia caused by methicillin-resistant vs. methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in Spain: a retrospective cohort study. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 16(6), 722–8. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02902.x
- Rubio-Terrés, Carlos, Rubio-rodriguez, D., Majos, N., & Grau, S. (2012). Original Análisis farmacoeconómico del tratamiento de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina con daptomicina y vancomicina. *Rev Esp Quimioter*, 25(4), 283–292.
- Ruef, C. (n.d.). Epidemiology of Nosocomial Infections in Europe: Can We Better? *Journal of Clinical Microbiology and Infection*, 3, 18–19.
- Sánchez-Payá, J., Bischofberger, C., Lizan, M., Lozano, J., Muñoz Platón, E., Navarro, J., ... Vicente, J. A. (2009). Nosocomial infection surveillance and control: current situation in Spanish hospitals. *The Journal of hospital infection*, 72(1), 50–6. doi:10.1016/j.jhin.2009.01.013
- Sandiumenge, A., Diaz, E., Rodriguez, A., Vidaur, L., Canadell, L., Olona, M., ... Rello, J. (2006). Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 57(6), 1197–204. doi:10.1093/jac/dkl097
- Simoens, S. (2011). Factors affecting the cost effectiveness of antibiotics. *Chemotherapy research and practice*, 2011, 249867. doi:10.1155/2011/249867
- Smith, R. D., Yago, M., Millar, M., & Coast, J. (2005). Assessing the macroeconomic impact of a healthcare problem: the application of computable general equilibrium

- analysis to antimicrobial resistance. *Journal of health economics*, 24(6), 1055–75. doi:10.1016/j.jhealeco.2005.02.003
- Solís, F., & Rodríguez, F. (2009). Investigación de las resistencias a antimicrobianos en *Enterococcus faecalis*, 22(3), 117–119.
- Souli, M., & Galani, I. (2008). Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant gram-negative bacilli in europe. *Eurosurveillance*, 1–11.
- Tabah, A., Laupland, K., Carvalho, F. B. De, Paiva, A., Bonten, M. J. M., Krueger, W. A., ... Timsit, A. T. Á. J. (2012). Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units : the EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med*, 38, 1930–1945. doi:10.1007/s00134-012-2695-9
- The Association of Clinical Pathologists: 97th general meeting. (1977). *Journal of clinical pathology*, 30(1), 96–8. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2498684&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Torres, A., Ferrer, M., & Badia, J. R. (2010). Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 51 Suppl 1(Suppl 1), S48–53. doi:10.1086/653049
- Vaz, A. P., Amorim, A., Espinar, M. J., Oliveira, T., Pereira, J. M., & Paiva, J. A. (2013). [Positive bronchoalveolar lavage and quantitative cultures results in suspected late-onset ventilator associated pneumonia evaluation--retrospective study]. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 17(3), 117–23. doi:10.1016/j.rppneu.2011.03.002
- Werra, C. De, Schiavone, D., Micco, R. Di, & Triassi, M. (2009). Le infezioni del sito chirurgico Surgical site infections in Italy, 205–218.
- White, A. R. (2011). Effective antibacterials: at what cost? The economics of antibacterial resistance and its control. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(9), 1948–53. doi:10.1093/jac/dkr260
- WHO. (2002). *Prevention of hospital-acquired infections - A practical guide*.
- Wiegand, P. N., Nathwani, D., Wilcox, M. H., Stephens, J., Shelbaya, a, & Haider, S. (2012). Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *The Journal of hospital infection*, 81(1), 1–14. doi:10.1016/j.jhin.2012.02.004
- Wilke, M. H. (2010). Multiresistant Bacteria and Current Therapy - The economical side of the story. *European Journal of Medical Research*, 571–576.
- Wiley. (2008). *Prescott, Harley and Klein's Microbiology*. Mc Graw Hill.

- World Health Organization. (2004). *World alliance for patient safety forward programme 2005*.
- World Health Organization. (2012). *The evolving threat of antimicrobial resistance Options for action*.
- World Health Organization Centre for Drug Statistics Methodology. (2012). *Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013*. Oslo.
- Yakob, L., Riley, T. V, Paterson, D. L., & Clements, A. C. a. (2013). Clostridium difficile exposure as an insidious source of infection in healthcare settings: an epidemiological model. *BMC infectious diseases*, 13(1), 376. doi:10.1186/1471-2334-13-376
- Yamamoto, T., Nishiyama, A., Takano, T., Yabe, S., Higuchi, W., Razvina, O., & Shi, D. (2010). Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: community transmission, pathogenesis, and drug resistance. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 16(4), 225–54. doi:10.1007/s10156-010-0045-9

ANEXOS

Anexo 1 - Dados relativos ao consumo sistémico de antibióticos em ambiente hospitalar (Adaptado de: Antimicrobial Antibiotic Consumption – ESAC Report 2010)

Dados relativos ao consumo sistémico de antibióticos em ambiente hospitalar		
Países	DDD por 1000 habitante/dia	% Relativa ao consumo total
Bélgica	2.0	7
Bulgária	1.5	7
Dinamarca	1.8	10
Estónia	1.8	14
Finlândia	2.8	13
França	2.2	7
Hungria	1.3	8
Irlanda	1.8	8
Itália	2.1	7
Letónia	3.0	21
Lituânia	2.4	16
Luxemburgo	2.1	7
Malta	2.0	8
Holanda	1.1	9
Noruega	1.4	8
Portugal	1.4	6
Eslovénia	1.7	11
Suécia	1.5	10
Média	1.8	8

Anexo 2 - Distribuição dos isolados reportados ao EARS-net por género, idade, departamento hospitalar e percentagem de resistências nos diferentes grupos durante o período de 2010-2011 nos hospitais Portugueses (adaptado de ECDC – Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2011)

Características	<i>S. pneumoniae</i>		<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>E. faecalis</i>		<i>E. faecium</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	% total	% PSNP	% total	% MRSA	% total	% FREC	% total	% VRE	% total	% VRE	% total	% ₃ GCRKP	% total	% CRPA
Fonte do isolado														
Sangue	96	11	100	54	100	27	100	3	100	22	99	32	99	18
CSF	4	24	--	--	<1	8	--	--	--	--	1	63	1	0
Género														
Masculino	57	11	62	53	44	32	58	4	60	21	57	34	61	19
Feminino	43	12	38	55	56	24	42	2	40	22	43	30	39	17
Desconhecido	0	0	0	0	<1	18	0	0	1	100	--	--	<1	100
Idade (anos)														
0-4	9	19	5	15	2	11	3	0	1	0	3	30	1	8
5-19	4	12	2	17	1	14	0	0	1	67	1	50	1	0
20-64	41	12	30	44	30	24	26	3	40	25	35	31	38	19
≤ 65	45	10	61	62	66	29	68	3	58	19	56	34	59	18
Desconhecido	0	0	2	54	2	22	2	0	--	--	5	18	1	15
Departamento Hospitalar														
UCI	3	12	9	59	5	28	13	2	19	24	12	36	16	24
Medicina interna	16	5	24	63	18	30	20	4	13	20	15	30	18	14
Cirurgia	0	0	10	62	5	31	12	3	16	28	8	28	9	17
Outros	81	13	56	48	70	26	54	2	52	19	66	32	57	18
Desconhecido	--	--	1	41	1	27	1	8	--	--	1	33	<1	33

Anexo 3 - Consumo de antibióticos de uso sistémico desde 1997 a 2010 em países da EU e da AEE expressos por DDD/1000 habitantes/dia (retirado de: *Antimicrobial Antibiotic Consumption – ESAC Report 2010*)

País	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Bélgica	2.0	2.0	2.2	2.2	2.2	2.2	2.3	2.1	1.9		1.9	1.9		2.0
Bulgária										1.4	1.4	1.5	1.6	1.5
Dinamarca	1.3	1.3	1.3	1.4	1.4	1.5	1.5	1.6	1.6	1.7	1.8	1.8	1.8	1.8
Estónia						8.6	2.4	2.3	2.5	2.1	1.9	2.0	1.6	1.8
Finlândia	3.5	3.7	3.7	3.8	3.9	3.9	3.6	3.4	3.5	3.4	3.2	3.2	3.2	2.8
França	3.3	3.0	3.1	3.2	2.9		2.8	2.5	2.6	2.3	2.2	2.2	2.2	2.2
Grécia	2.1	2.1	2.2	2.3	2.2	2.2	2.3						3.3	
Hungria					1.2	1.3	1.5	1.3	1.4	1.4	1.2	1.2	1.3	1.3
Islândia										0.6				
Irlanda								0.7	0.7	1.9	2.1	1.6	1.4	1.8
Itália									0.2		1.5	2.3		2.1
Letónia						6.2		4.7	3.9	3.2	3.5	2.8	2.2	3.0
Lituânia														2.4
Luxemburgo	2.0	1.9	2.2	2.2	2.1	2.4	2.4	2.0	2.1	2.1	2.2	2.2		2.1
Malta	1.6	2.5	2.6	2.4	1.9	1.7	2.0	1.8	1.4	1.7	1.3	1.4	1.4	2.0
Holanda	0.6	0.6	0.7	0.6	0.6	0.7								1.1
Noruega		1.1			1.1	1.3	1.4	1.3	1.3	1.5	1.5	1.7	1.5	1.4
Polónia		3.0	3.4	2.4	2.4	1.7								
Portugal													1.4	1.4
Roménia													2.6	
Eslováquia			1.3	1.2	1.4	1.5	1.4	1.6	1.9	1.7	1.9	1.8	1.9	
Eslovénia	0.5	1.6	1.7	1.8	1.7	1.8	1.8	1.6	1.7	1.7	1.7	1.7	1.8	1.7
Suécia	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.4	1.4	1.5	1.5	1.3	1.5	1.5	1.5

Anexo 4 - Análise do consumo de antibióticos em ambiente hospitalar por classes terapêuticas expressos por DDD/1000 habitantes/dia (retirado de: *Antimicrobial Antibiotic Consumption – ESAC Report 2010*)

País	Tetraciclinas	Penicilinas	Outros B-Lactâmicos	Sulfonamidas e Trimetoprim	Macrolidos, Lincossamidas e Estreptograminas	Quinolonas	Outros	Total
Bélgica	0.02	1.04	0.41	0.02	0.09	0.25	0.18	2.0
Bulgária	0.02	0.28	0.72	0.01	0.11	0.11	0.20	1.4
Dinamarca	0.03	0.85	0.36	0.05	0.09	0.23	0.15	1.7
Eslovénia	0.06	0.66	0.36	0.06	0.15	0.27	0.19	1.7
Estónia	0.08	0.59	0.47	0.04	0.18	0.19	0.27	1.8
Finlândia	0.21	0.52	0.91	0.12	0.15	0.34	0.58	2.8
França	0.03	1.23	0.30	0.04	0.11	0.31	0.20	2.2
Holanda	0.03	0.49	0.16	0.04	0.08	0.14	0.13	1.1
Hungria	0.03	0.45	0.29	0.04	0.17	0.28	0.08	1.3
Irlanda	0.02	0.89	0.17	0.05	0.26	0.14	0.26	1.8
Itália	0.02	0.78	0.35	0.04	0.18	0.45	0.31	2.1
Letónia	0.09	0.91	1.13	0.05	0.13	0.35	0.32	3.0

Lituânia	0.06	0.58	0.54	<0.01	0.06	0.15	0.97	2.4
Luxemburgo	0.01	0.73	0.69	0.03	0.16	0.29	0.17	2.1
Malta	0.10	0.56	0.39	0.12	0.29	0.26	0.26	2.0
Noruega	0.06	0.66	0.33	0.04	0.08	0.10	0.18	1.4
Portugal	0.02	0.49	0.42	0.06	0.14	0.09	0.18	1.4
Suécia	0.18	0.76	0.20	0.04	0.06	0.16	0.11	1.5